

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Елфимова Алина Ринатовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ
ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

3.1.19. – эндокринология

3.3.9. – медицинская информатика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

член-корр. РАН, проф., д.м.н. Мокрышева Н.Г.

д.м.н. Реброва О.Ю.

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Первичный гиперпаратиреоз.....	12
1.2. Клиническая картина ПГПТ.....	13
1.3. Диагностика	17
1.4. Лечение.....	19
2. Опыт использования искусственного интеллекта в медицине.....	29
2.1. Мировой опыт использования ансамблевых методов машинного обучения в решении медицинских задач.....	35
2.2. Мировой опыт прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ.....	36
2.3. Мировой опыт прогнозирования динамики pСКФ после ПТЭ у пациентов с ПГПТ.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Материалы.....	40
2.2. Методы.....	55
Лабораторные и инструментальные исследования	55
Статистический анализ.....	57
Программная реализация	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	68
3.1. Ассоциации предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ с развитием гипокальциемии после ПТЭ	68
3.1.1. Ассоциация предоперационного приема колекальциферола с развитием гипокальциемии после ПТЭ.....	68
3.1.2. Ассоциация предоперационного приема цинакальцета с развитием гипокальциемии после ПТЭ	70
3.1.3. Ассоциация предоперационного приема деносумаба с развитием гипокальциемии после ПТЭ	72
3.1.4. Ассоциация предоперационного приема бисфосфонатов с развитием гипокальциемии после ПТЭ.....	73
3.2. Прогнозирование гипокальциемии после ПТЭ	75

3.2.1. Характеристика пациентов и оценка прогностических способностей отдельных показателей.....	77
3.2.2. Модели для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ	84
3.2.2.1. Предобработка данных.....	84
3.2.2.2. Логистический регрессионный анализ	90
3.2.2.3. Искусственная нейронная сеть.....	93
3.2.2.4. Классификатор случайный лес.....	95
3.2.2.5. Категориальный градиентный бустинг	98
3.3. Прогнозирование снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ.....	103
3.3.1. Характеристика пациентов и оценка прогностических способностей отдельных показателей.....	103
3.3.2. Модели для прогнозирования снижения стадии рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ	113
3.4. Сравнительная оценка возможностей методов в решении задач построения моделей прогнозирования	134
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	142
Ассоциация приема предоперационной медикаментозной терапии (колекальциферол, бисфосфонаты, деносумаб и цинакальцет) и послеоперационной гипокальциемией	142
Предикторы послеоперационной гипокальциемии у пациентов, перенесших ПТЭ	149
Фильтрационная функция почек после ПТЭ	153
ВЫВОДЫ.....	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространенности эндокринное заболевание [1]. Распространенность ПГПТ варьируется в зависимости от стран, и составляет от 0,4 до 82 случаев на 100 000 человек [2–5]. Обычно ПГПТ преобладает среди женщин в постменопаузальном периоде, соотношение женщин к мужчинам составляет от 3 до 4 к 1 [5].

ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [6, 7].

Единственным радикальным методом лечения является паратиреоидэктомия (ПТЭ), целью которой является достижение стойкой ремиссии ПГПТ с нормализацией уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и показателей фосфорно-кальциевого обмена, что в большинстве случаев позволяет достичь значимого регресса имеющихся костных и висцеральных нарушений [8]. В качестве изучаемой проблемы было выбрано построение математических моделей неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ.

Послеоперационная гипокальциемия – осложнение ПТЭ, которое развивается с частотой от 5 до 47% [6]. Гипокальциемия может быть обусловлена длительной супрессией нормальных околощитовидных желез (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.

Гипокальциемия может приводить к значительному и подчас длительному снижению качества жизни пациента в послеоперационном периоде, приводя к

развитию миалгии, генерализованных судорог вплоть до тетании, нарушений сердечного ритма.

В случае получения прогноза о наличии гипокальциемии для пациентов с сывороточным уровнем кальция менее 3 ммоль/л будет назначен на предоперационном этапе колекальциферол и сразу после ПТЭ препараты кальция и альфакальцидола. Для пациентов с уровнем кальция 3 ммоль/л и выше перспективным представляется поэтапный процесс предоперационной подготовки с коррекцией гиперкальциемии с помощью медикаментозной терапии, что необходимо в том числе для снижения степени выраженности клинических проявлений, далее инициация терапии колекальциферолом на дооперационном этапе с назначением сразу после операции препаратов кальция и витамина D.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют исследования, изучающие ассоциацию применения медикаментозных препаратов с послеоперационной гипокальциемией [9, 10]. Некоторые работы показывают, что дефицит витамина D является независимым фактором риска транзиторной гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии. В то же время предоперационное насыщение витамином D может предотвратить развитие гипокальциемии. Однако, исследования о влиянии предоперационной терапии ПГПТ на гипокальциемию после ПТЭ отсутствуют.

Поражение почек при ПГПТ включает нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек [6]. Почечные осложнения являются самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. Установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается по сравнению с общепопуляционным уже на самой начальной стадии хронической болезни почек (ХБП) и прогрессивно возрастает по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [11, 12]. ХБП признана одним из 17 заболеваний, значимо влияющим на показатели смертности [13].

В случае получения прогноза об ухудшении СКФ после ПТЭ пациенту не будут назначаться высокие дозы альфакальцидола и препаратов кальция в послеоперационном периоде в течение длительного времени. Кроме того, будет запланирован более частый мониторинг почечной функции.

В настоящее время ассоциации между приемом препаратов в рамках консервативного лечения ПГПТ и развитием послеоперационной гипокальциемии сформулированы исключительно в качестве экспертного мнения и не имеют официальной доказательной базы [6]. Также отсутствуют системы прогнозирования осложнений после ПТЭ [6]. Профилактика гипокальциемии на предоперационном этапе не всегда проводится, и ожидание результатов анализов на уровень кальция может занять более суток, в то время как у пациента могут уже появиться симптомы гипокальциемии.

В отношении почечной функции нередко наблюдается назначение высоких доз альфакальцидола (более 2 мкг в сутки) и препаратов кальция (более 3000 мг в сутки) на полгода и более без осуществления должного контроля. Эта высокая кальциевая нагрузка на протяжении длительного времени может привести к повреждению почечных структур и, как следствие, к ухудшению фильтрационной функции почек [14, 15].

Внедрение систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) представляет потенциал для значительного улучшения качества предоставления медицинской помощи [15]. В большинстве случаев СППВР, используемые в настоящее время, базируются на методах математического моделирования, включая алгоритмы машинного обучения. Наблюдается стремительное развитие математических методов, и это развитие связано с накоплением больших объемов данных и увеличением вычислительной мощности.

В рамках этого развития появились новые методы, такие как ансамбли моделей, включая бэггинг [16, 17] и бустинг [17], эффективность которых еще не была достаточно изучена в контексте медицинских исследований. Интерес

представляет сравнительный анализ этих методов при их применении для решения задач в области медицины.

Цель исследования

Оценка наличия связи лекарственной терапии с развитием гипокальциемии и разработка математических моделей прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на основании клинико-лабораторных данных и сведений о лекарственной терапии первичного гиперпаратиреоза.

Задачи исследования

1. Оценить ассоциацию приема нативного витамина D (колекальциферол) с послеоперационной гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ.
2. Оценить ассоциацию приема антирезорбтивных препаратов (деносумаб, бисфосфонаты) и кальцимитетиков, используемых для предоперационного лечения пациентов с ПГПТ, с послеоперационной гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ.
3. Разработать математическую модель для прогнозирования развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить ее программную реализацию.
4. Разработать математическую модель для прогнозирования ухудшения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, выполнить ее программную реализацию.
5. Сравнить модели прогнозирования различных состояний при ПГПТ, разработанные с использованием различных методов машинного обучения – классических (логистический регрессионный анализ, многослойный перцептрон) и новых (случайный лес, категориальный градиентный бустинг).

Научная новизна исследования

1. Впервые в мире проведено исследование, посвященное наличию ассоциаций между гипокальциемией после ПТЭ и предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ.
2. Впервые в мире разработана СППВР, прогнозирующая развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, использующая легкодоступные в рутинной клинической практике предикторы.
3. Впервые в мире разработана СППВР, прогнозирующая снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, использующая легкодоступные в рутинной клинической практике предикторы.

Практическая значимость

1. Оценка статистической связи между предоперационной лекарственной терапией ПГПТ и гипокальциемией в раннем послеоперационном периоде позволит корректировать терапию на пред- и послеоперационном этапе у пациентов с ПГПТ.
2. СППВР для прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ может позволить практическим врачам-эндокринологам и хирургам проводить предоперационную коррекцию медикаментозной терапии и своевременное назначение оптимальных доз препаратов кальция и нативной/активной форм витамина D в случае прогноза развития гипокальциемии.
3. СППВР для прогнозирования снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ может позволить проводить профилактику прогрессирования хронической болезни почек в случае прогноза ухудшения СКФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием нативной формы витамина D (колекальциферол) в дозах, необходимых для достижения/поддержания целевого уровня 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) в крови, позволяет снизить риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.
2. Цинакальцет, деносумаб и бисфосфонаты не снижают и не повышают риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.
3. Разработанная СППВР позволяет правильно прогнозировать развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ в 73-87% случаев и правильно исключать – в 75-90% случаев.
4. Разработанная СППВР позволяет правильно прогнозировать переход в худшую стадию снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ в 61-82% случаев и правильно исключать – в 88-98% случаев.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 22 августа 2023 г. на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные

научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, зарубежные тезисы, выступления на российских конференциях.

1. 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;17(3):50-60. <https://doi.org/10.14341/serg12824>.
2. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // Проблемы эндокринологии. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 38-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13324>.
3. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г.. Математическая модель для прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Врач и информационные технологии. 2024; 2: 68-81. doi: https://doi.org/10.25881/18110193_2024_2_68.
4. Alina Elfimova, Anna Eremkina, Olga Rebrova, Elena Kovaleva, Anastasia Miliutina, Natalia Mokrysheva. Glomerular filtration rate 12 months after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. EP 137. Endocrine Abstracts (2022) Vol 81.
5. Alina Elfimova, Anna Eremkina, Olga Rebrova, Elena Kovaleva, Natalia Mokrysheva. Association of preoperative therapy by native form vitamin D and hypocalcemia after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism patients. EP 132. Endocrine Abstracts (2022) Vol 81.
6. Ассоциация предоперационных факторов и послеоперационной гипокальциемии после паратиреоидэктомии при первичном гиперпаратиреозе. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ». 22-25 сентября 2021. Москва.

7. Искусственный интеллект в прогнозировании минеральных нарушений. Х (XXIX) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». 23-26 мая 2023. Москва.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста; состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 9 рисунками и 31 таблицей. Библиография состоит из 198 наименований: 23 работы отечественных и 175 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Первичный гиперпаратиреоз

ПГПТ – наиболее частая причина гиперкальциемии, на долю которой приходится около 90% всех случаев [18]. Данное эндокринное заболевание характеризуется избыточной секрецией ПТГ вследствие опухолевого поражения ОЩЖ или их гиперплазии, характеризующееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена. ПГПТ относится к одним из наиболее распространенных эндокринопатий, занимая третье место после сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы. За последние десятилетия частота симптомных форм заболевания [19, 20] снизилась, что прежде всего обусловлено совершенствованием методов диагностики и внедрением скрининга кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Азии. Распространенность ПГПТ в общей популяции остается вариабельной и составляет 0,4-82 случая на 100 000 [3].

В настоящее время большинство пациентов с ПГПТ в Западных странах выявляются при рутинном скрининге кальция крови и/или при плановом обследовании на предмет остеопороза, таким образом речь идет о бессимптомном течении заболевания [21]. Согласно европейскому консенсусу по ПГПТ, под бессимптомным ПГПТ понимают первичную гиперфункцию ОЩЖ, подтверждаемую результатами лабораторных анализов: как правило, сочетанием гиперкальциемии с повышенным уровнем ПТГ, без клинических проявлений заболевания. Однако, определение бессимптомной формы заболевания до сих пор находится на стадии разработки. Исследования показали, что при тщательном анкетировании «бессимптомных» пациентов более чем в 90% случаев отмечаются неспецифические жалобы (общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и эмоционального фона, склонность к запорам и др.). Учитывая неспецифичность данных изменений, их сложно классифицировать и можно отнести как к возраст-

ассоциированным состояниям или симптомам других заболеваний, так и к проявлениям ПГПТ [6]. Имеются «неклассические» осложнения заболевания, например кардоваскулярная патология, которые не принимаются во внимание в классификации симптомных и бессимптомных форм. Кроме того, пациенты могут иметь изменения по результатам инструментальных обследований, отражающих классические проявления заболевания: остеопороз в лучевой кости по данным рентгеновской денситометрии или нефролитиаз при УЗИ. При этом они могут еще не успеть проявиться переломами или почечными коликами [22]. Это ставит вопрос о том, действительно ли такие пациенты с ПГПТ являются бессимптомными или это обобщенный термин, требующий уточнения.

1.2. Клиническая картина ПГПТ

Клиническая картина у больных с ПГПТ очень разнообразна. В основе формирования многочисленных органных поражений при ПГПТ лежит гиперкальциемия, являющаяся основным биохимическим маркером заболевания. Степень ее влияния обусловлена наличием и распространенностью кальций-чувствительных рецепторов (CaSR, calcium sensing receptor) в различных тканях. К классическим проявлениям ПГПТ относят патологию опорно-двигательного аппарата, почек и ЖКТ [6].

Костные проявления ПГПТ

ПТГ оказывает воздействие на клетки-предшественники остеокластов, повышая их число и активность, что приводит к усиленной мобилизации солей кальция из костной ткани. В норме ПТГ регулирует как процессы образования, так и резорбции костной ткани. Однако длительная гиперсекреция гормона прежде всего ускоряет процессы костной резорбции, что приводит к возникновению отрицательного костного баланса и повышению уровня кальция в крови (вследствие его мобилизации из костей). Избыток ПТГ стимулирует эндостальную резорбцию, в результате чего костномозговой канал расширяется и истончается кортикальный слой [23].

Рентгенологические признаки ПГПТ включают в себя деминерализацию костей черепа по типу «соли и перца», сужение дистального отдела ключицы, резорбцию поднадкостничной кости, кисты и «бурые» опухоли. Совокупность этих изменений описывается термином фиброзно-кистозный остеит (ФКО), который редко наблюдается в развитых странах с рутинным скринингом кальция. Чаще костные проявления ПГПТ определяются в виде снижения минеральной плотности костей (МПК), особенно в костях с преобладанием кортикального компартмента, таких как дистальная треть лучевой кости [24, 25]. При этом МПК в поясничном отделе позвоночника может длительно оставаться без существенных изменений.

Данные о переломах, полученные в когортных исследованиях, свидетельствуют о повышенном риске всех переломов, включая переломы позвонков и шейки бедра. При этом эти риски снижаются после успешного хирургического лечения [26]. Исследования с применением периферической количественной томографии высокого разрешения (HRpQCT) показали, что у пациентов с ПГПТ поражаются не только кортикальные, но и трабекулярные отделы кости [27]. Результаты HRpQCT коррелировали с распространенностью переломов при ПГПТ, и эти корреляции не зависели от МПК, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) [20]. Патологические изменения трабекулярного вещества подтверждаются снижением трабекулярного костного индекса (TBS) в поясничном отделе позвоночника, а также двухкратным увеличением риска вертебральных и невертебральных переломов по данным эпидемиологических исследований [28, 29]. TBS предсказывает риск переломов независимо от МПК [30]. Результаты исследований с оценкой TBS согласуются с ухудшением трабекулярной микроструктуры и повышенным риском переломов [31].

1.2.1. Патология почек

Почки являются одними из основных участников в поддержании гомеостаза минерального обмена и одними из основных органов-мишеней при развитии ПГПТ. Действие ПТГ на почки заключается в повышении реабсорбции кальция в дистальных канальцах, снижении реабсорбции фосфора и усилении синтеза активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2$ витамин D_3 , кальцитриол). Активация CaSR в толстой части восходящего отдела петли Генле при повышении уровня кальция крови приводит к усилению кальциурии. Гиперкальциурия, в свою очередь, является фактором риска отложения солей кальция в почках [32]. Однако патогенез усиленного камнеобразования в почках при ПГПТ до конца не выяснен. Гиперкальциурия сама по себе не полностью объясняет повышенный риск, и в настоящее время доступны лишь ограниченные данные о потенциальном влиянии других биохимических нарушений, таких как изменение рН мочи, гиперурикозурии, гипомагнизурии, гипероксалурии, гипоцитратурии или цистинурии [33].

Структурные нарушения проявляются в виде кальцификации, которая может затрагивать паренхиму (нефрокальциноз), почечные лоханки (нефролитиаз) или мочеточники (уретеролитиаз) [34–36]. Частота развития симптоматического нефролитиаза в последнее время снижается, с 80% случаев в более ранних исследованиях до 7-20 % в современных работах [37]. В настоящее время у большинства пациентов наблюдается бессимптомный нефролитиаз и нефрокальциноз, но его частота может достигать 25-55% [38]. Как правило, нефролитиаз преобладает у молодых пациентов с ПГПТ и несколько чаще у мужчин [25, 34–37].

Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений ПГПТ и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [35, 39].

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечается не у всех пациентов с ПГПТ, при этом прямой связи с наличием нефролитиаза или

нарушением концентрационной функции почек не отмечено. Снижение СКФ также не имеет прямой связи с тяжестью заболевания, встречается и при мягкой форме [40–42].

Точный механизм развития нарушения фильтрационной функции при ПГПТ неизвестен. Имеются данные, что рецептор ПТГ присутствует в некоторых клетках клубочков и перитубулярно в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, т.е. возможно, повреждающее действие ПГПТ реализуется непосредственно за счет гиперсекреции ПТГ. Однако нельзя исключать патологические эффекты гиперкальциемии и гиперкальциурии [43]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17-20% с ПГПТ, при этом часть пациентов может иметь бессимптомную форму заболевания [44]. Снижение почечной функции (СКФ также ассоциировано с более выраженным снижением МПК, особенно в кортикальных участках скелета у лиц с ПГПТ. Эти данные, в том числе, легли в основу рекомендации по паратиреоидэктомии у пациентов с СКФ <60 мл/мин [45].

Нарушение концентрационной функции почек относится к другим возможным проявлениям ПГПТ. В настоящее время предполагается, что основными звеньями патогенеза снижения концентрационной функции почек являются гиперкальциемия или гиперкальциурия. По результатам исследования ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России от 2015 года были получены данные о широкой распространенности снижения концентрационной функции почек у пациентов с мягкой и манифестной формой ПГПТ (у 71,4% (55/77) пациентов с ПГПТ, в том числе с одинаковой частотой как у пациентов с мягкой формой (70%), так и при манифестной форме заболевания вне зависимости от наличия нефролитиаза (соответственно у 75% и 69,2% пациентов) [46]. Однако в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению мягкой формы ПГПТ снижение концентрационной функции почек не включено, и нет четких рекомендаций по диагностике и мониторингу этого состояния [47].

По данным Всероссийского регистра ПГПТ на 10.2022 (n=6003 пациентов), большинство пациентов (63,3%) имели висцеральные осложнения, включая структурные и/или функциональные поражения почек (51,8%). Среди пациентов с доступным для анализа результатом СКФ (1457 пациентов) отмечено следующее распределение по степеням снижения: С1 – 17,1%, С2 – 40,5%, С3а – 27,0%, С3б – 9,8%, С4 – 4,4%, С5 – 0,8% [5].

1.2.2. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта

Осложнения ЖКТ встречаются реже, к ним относят анорексию, язвенную болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, панкреатит, панкреокалькулез, запоры [6]. CaSR опосредует секрецию инсулина и желудочного сока, а также транспорт веществ в кишечнике. Тем не менее результаты исследований о патогенетической взаимосвязи между ПТГ-опосредованной гиперкальциемией и повышенной секрецией гастрина и желудочного сока остаются противоречивыми. Единственное проспективное исследование наличие данной ассоциации не подтвердило (клинические рекомендации). Гиперкальциемия любой этиологии может привести к развитию кальцифицирующего панкреатита. Чаще эрозивные изменения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечаются у пациентов с ПГПТ и гастриномой в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, при этом гормональная активность ОЩЖ ухудшает течение последнего.

1.3. Диагностика

1.3.1. Лабораторная диагностика

Диагноз ПГПТ устанавливается только на основании лабораторного обследования при выявлении высокой сывороточной концентрации ПТГ и дважды подтвержденной высокой и/или высоконормальной концентрацией альбумин-скорректированного кальция [6].

С целью дифференциальной диагностики ПГПТ и семейной гипокальциурической гиперкальциемии (ФНН) пациентам с удовлетворительной фильтрационной функцией почек (уровнем рСКФ более 60 мл/мин/1,73м²) рекомендуется определение суточной экскреции кальция и креатинина с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR) [6,48]. Показатель UCCR менее 0,01 характерен для ФНН.

1.3.2. Инструментальная диагностика

Инструментальное обследование не является способом диагностики ПГПТ и необходимо, в первую очередь, для определения спектра и характера осложнений заболевания, что важно для определения показаний к хирургическому лечению ПГПТ. При наличии показаний к ПТЭ инструментальное обследование дополняется топической диагностикой, целью которой является поиск новообразований ОЩЖ, ответственных за развитие заболевания.

Инструментальная диагностика для определения спектра осложнений ПГПТ

Диагностику остеопороза как осложнения ПГПТ проводят с помощью рентгеноденситометрии (DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry), целью которой является измерение МПК. Низкая МПК особенно часто обнаруживается в местах с большим содержанием кортикальной кости, таких как дистальная треть лучевой кости [49, 50]. Но также изменения могут касаться и отделов богатых трабекулярной тканью, таких как позвоночник и бедренная кость [49, 51]. Для выявления компрессионных переломов позвонков используется рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции.

Поражение почек, другое грозное осложнение ПГПТ, оценивают с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии

(КТ) почек. Также применяют обзорную рентгенографию с контрастным усилением [23].

Топическая диагностика образования ОЦЖ при ПГПТ

Все методы топической диагностики делятся на три большие группы: неинвазивные предоперационные, инвазивные предоперационные, интраоперационные [23].

К неинвазивным предоперационным методам топической диагностики опухолей ОЦЖ относят УЗИ ОЦЖ, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -MIBI, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -MIBI в сочетании с однофотонной эмиссионной томографией (ОФЭКТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастным усилением, магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронную эмиссионную терапию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [6].

К инвазивным предоперационным методам относят тонкоигольную аспирационную биопсию с определением концентрации ПТГ в смыве [6].

К интраоперационным относят интраоперационное УЗИ ОЦЖ, флюоресцентную ангиографию *in vivo* с внутривенным введением индоцианина зеленого и интраоперационное гамма-зондирование с ^{99m}Tc -MIBI [52].

1.4. Лечение

1.4.1. Хирургическое лечение

Тактика лечения зависит от выраженности ПГПТ и состояния пациента. Единственный радикальный метод лечения – ПТЭ. Показанием для ее проведения являются:

- симптомный (манифестный) ПГПТ с «классическими» осложнениями заболевания [28, 32, 53–57];
- молодой возраст (младше 50 лет) [58–62];
- выраженная гиперкальциемия, определяемая как повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25

ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики [54, 63–65];

- наличие суточной экскреции кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки [47].

После успешно выполненной ПТЭ наблюдается снижение частоты переломов костей [66], нормализация маркеров метаболизма костной ткани и увеличение МПК во всех участках по данным DXA [37, 66]. Радикальная ПТЭ способствует снижению образования новых конкрементов, а также замедляет снижение СКФ и прогрессирование хронической болезни почек [67, 68]. По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, у 27,8% пациентов, у которых определялось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², через 6 месяцев после операции отмечена положительная динамика (прирост СКФ составил + 16%) [23].

Также в ряде исследований показано улучшение состояния сердечно-сосудистой системы после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, включая снижение выраженности артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции [69–73]. Сообщается об улучшении таких «неклассических» проявлений ПГПТ, как состояние углеводного и жирового обмена, неврологической симптоматики. Однако эти потенциальные преимущества требуют дальнейшего подтверждения в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) [49, 74, 75].

При бессимптомном ПГПТ значение хирургического вмешательства также важно. Имеются данные, свидетельствующие о прогрессировании до симптоматической ПГПТ у трети пациентов, которым не проводят хирургическое вмешательство [66]. ПТЭ при бессимптомном ПГПТ корректирует лежащую в основе патологию и улучшает МПК, предотвращает разрушение костей и снижает риск переломов [51].

Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения

операции опытными хирургами. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания [74]. Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства, как правило, наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ОЩЖ, рака ОЩЖ, отсутствия опыта у хирурга.

1.4.2. Послеоперационные осложнения ПТЭ и принципы их коррекции

Послеоперационная гипокальциемия – это снижение уровня кальция в сыворотке крови ниже нижней границы референсного интервала, развивающееся в течение первых 24-48 часов после хирургического вмешательства.

После ПТЭ частота послеоперационной гипокальциемии может варьировать в широком диапазоне от 5 до 47%. Развитие гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлено длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся ОЩЖ или синдромом «голодных костей». Количество удаленных ОЩЖ является одним из самых важных прогностических факторов развития послеоперационной гипокальциемии [76]. Как правило, снижение уровня кальция ниже референсного диапазона носит транзиторный характер [76–81]. Частота хронического гипопаратиреоза после первичного хирургического лечения крайне низкая, по данным различных исследований составляет 0-3,6% [78, 80, 82].

Синдром «голодных костей», приводящий к выраженной гипокальциемии, как правило, развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными проявлениями ПГПТ. В результате устранения стимулирующего эффекта гиперпродукции ПТГ в отношении

остеокластической резорбции кости, происходит активный переход минералов (кальция, фосфора, магния) из крови в формирующуюся костную ткань. По данным большинства исследований, синдром «голодных костей» ассоциирован с дооперационным наличием субпериостальных эрозий, литическими поражениями костей, «бурыми» опухолями, множественными переломами. Фиброзно-кистозный остеит может определяться у 47-100% пациентов с данным синдромом. Другими прогностически неблагоприятными факторами считаются вес и размер аденомы ОЩЖ. Результаты работ, посвященных оценке взаимосвязи между риском развития синдрома «голодных костей» и рядом лабораторных показателей (прежде всего с уровнями ПТГ и кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, витамина D) остаются противоречивыми. Данных об эффективной профилактике данного состояния представлено недостаточно [77].

Среди неблагоприятных факторов, способствующих развитию гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, выделяют дефицит витамина D [83–85]. В одном из последних ретроспективных когортных исследований по результатам многомерного анализа было показано, что уровень витамина D был единственным значимым фактором, влияющим на симптомы гипокальциемии (ОШ 4,9, 95% ДИ (1,8; 13,7), $p=0,002$) и наиболее значимым фактором для приема препаратов кальция (ОШ 6,5, 95% ДИ (2,1; 19,4), $p=0,001$) [86]. Дефицит витамина D при ПГПТ ассоциирован с более выраженным повышением уровня ПТГ и кальция, наличием тяжелых костных нарушений с более низкими показателями МПК и, как следствие, более высоким риском развития синдрома «голодных костей» после ПТЭ [87–90].

В литературе представлены разные данные об использовании и эффективности бисфосфонатов для профилактики синдрома «голодных костей». В нескольких исследованиях документально подтверждено преимущество бисфосфонатов в предотвращении синдрома «голодных костей» после операции по поводу ПГПТ, тогда как в других работах

сообщается об ухудшении послеоперационной гипокальциемии при предоперационной терапии бисфосфонатами [91–97]. Влияние предоперационной терапии деносуабом на риск развития послеоперационной гипокальциемии изучено недостаточно.

Для купирования послеоперационной гипокальциемии используется назначение препаратов активных форм витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и солей кальция [6]. В случае выраженной гипокальциемии может требоваться внутривенное введение солей кальция.

1.4.3. Консервативное лечение

В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей и улучшению МПК по сравнению с ПТЭ. При невозможности выполнения хирургического лечения с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ рекомендуется антирезорбтивная терапия (бисфосфонатами, деносуабом) и/или терапия кальцимиметиками (цинакальцет).

Бисфосфонаты – аналоги пирофосфата человека, устойчивость которых к разрушению достигнута за счет замены атома кислорода в пирофосфате на углерод (P-C-P). Благодаря P-C-P связи бисфосфонаты не имеют метаболитов в организме человека. В настоящее время для лечения остеопороза используются аминокислотные бисфосфонаты. Аминокислотные бисфосфонаты ингибируют фарнезилпирофосфат-синтазу в мевалонатном пути синтеза холестерина, изменяя модификацию целого ряда белков, необходимых для нормальной работы цитоскелета остеокласта. Бисфосфонаты способны влиять на ремоделирование костной ткани несколькими способами. Они связываются с гидроксипатитом кости, который поглощается остеокластами и таким образом препятствует их прикреплению к костной лакуне. С другой стороны,

бисфосфонаты комплексно влияют на резорбцию кости, опосредованную остеокластами, а именно на рекрутирование, дифференцировку и резорбтивную активность остеокластов, продолжительность их жизни, морфологию, апоптоз (в исследования *in vitro*) [98]. Ингибирование остеокластов происходит опосредованно за счет снижения остеокластстимулирующей активности остеобластов. И именно ингибирование остеокластов бисфосфонатами снижает мобилизацию кальция, что приводит к транзиторной гипокальциемии. Предположительно, бисфосфонаты могут вызывать перемещение кальция в кость при наличии большого количества активных остеобластов, как например при остеобластических метастазах [99]. Риск симптоматической гипокальциемии у пациентов с остеопорозом, получающих бисфосфонаты, остается невысоким. Тем не менее ее истинную распространенность оценить достаточно сложно. Гипокальциемия чаще выявляется у пациентов с хронической болезнью почек, так как нарушены компенсаторные механизмы поддержания кальциевого гомеостаза – дефицит кальцитриола, нарушение реабсорбции кальция в почках, избыточная секреция фактора роста фибробластов 23 типа и ряд других [100]. Известно, что риск симптоматической гипокальциемии выше у больных с метастазами в кости, получающих более высокие дозы бисфосфонатов [99]. В ретроспективном исследовании пациентов с раком молочной железы Ding и соавт. продемонстрировали высокую частоту гипокальциемии (16%), которую авторы связали с недостаточным потреблением солей кальция и нативного витамина D (только в 54,2% случаев) [101].

На основании сходства патогенетических механизмов развития постменопаузального остеопороза и костных нарушений при ПГПТ было проведено несколько сравнительных исследований эффективности и безопасности пероральных бисфосфонатов при ПГПТ. Мета-анализ 25 наблюдательных исследований и 8 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал сопоставимый прирост МПК в

поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра в группах с хирургическим лечением и на терапии бисфосфонатами, при этом продолжительность наблюдения составила до двух лет [102]. Данные о долгосрочной эффективности бисфосфонатов в отношении риска переломов ограничены отдельными исследованиями [103–105].

Деносумаб представляет собой моноклональное антитело человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL). Рецептор RANK располагается на поверхности остеокластов и их предшественников. Связываясь с данным рецептором, деносумаб препятствует активации остеокластов, предотвращая костную резорбцию. Ингибирование остеокластов препятствует мобилизации кальция из костной системы в кровотоки [23]. К факторам риска Деносумаб-опосредованной гипокальциемии относят метастатическое поражение костей, хроническая болезнь почек, дефицит витамина D, отсутствие профилактического приема кальция и/или витамина D, гипопаратиреоз и гипомагниемия в анамнезе, а также высокий костный обмен, определяемый повышенными маркерами костного ремоделирования [106–108]. Кроме того, одновременное применение препаратов, увеличивающих потерю кальция или усиливающих действие деносумаба (например, глюкокортикоидов, некоторых противосудорожных средств, бисфосфонатов и кальцимитетиков), увеличивает риск гипокальциемии [106]. В рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о частоте гипокальциемии 0,05–1,7% у женщин в постменопаузе с остеопорозом, получавших деносумаб. В ретроспективном анализе 2005 пациентов с остеопорозом частота гипокальциемии составила 7,4% [109]. В когортном исследовании 790 пациенток с остеопорозом в постменопаузе, получавших деносумаб, уровни кальция в сыворотке $< 8,5$ мг/дл и $< 8,0$ мг/дл наблюдались у 8,2% и 1,0% пациентов соответственно [110]. В этих работах более низкие исходные уровни кальция в сыворотке и рСКФ были основными предикторами гипокальциемии. В систематическом обзоре, включившем в общей

сложности 8990 больных раком, получавших деносумаб, общая частота гипокальциемии составила 5,2% [111].

Информация о влиянии деносумаба на прирост МПК у пациентов с ПГПТ ограничена. По результатам РКИ, использование деносумаба в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес. эффективно в отношении улучшения МПК и снижения скорости метаболизма костной ткани у пациентов с ПГПТ, независимо от сочетанной терапии цинакальцетом [112].

Кальцимитетики имитируют воздействие кальция на кальций-чувствительный рецептор CaSR на поверхности паратиреоцитов. В отличие от двухвалентных катионов (кальция и магния), которые связываются с аминоконцевым доменом CaSR, кальцимитетик цинакальцет, используемый при ПГПТ, связывается с трансмембранным доменом рецептора. Кальцимитетики способствуют конформационным изменениям CaSR, что приводит к повышению чувствительности рецепторов к внеклеточному кальцию (положительный аллостерический эффект). В конечном счете, содержание кальция в сыворотке крови снижается за счет ингибирования секреции ПТГ и повышения экскреции кальция почками [113].

Использование цинакальцета сопровождается нормализацией уровня кальция у 70-80% пациентов с ПГПТ [114]. Этот эффект может сохраняться в течение 5 лет, однако уровень сывороточного кальция возвращается к исходным значениям сразу после прекращения приема препарата. Цинакальцет не оказывает прямого влияния на значения МПК и маркеры костного ремоделирования [114]. Убедительных данных о воздействии препарата на симптомы гиперкальциемии, нефролитиаз или качество жизни в литературе не представлено. Проводилась ретроспективная оценка эффективности комбинированной терапии алендроновой кислотой и цинакальцетом (в течение 12 месяцев), по результатам которой отмечался достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра по сравнению с монотерапией цинакальцетом.

При этом снижение уровня сывороточного кальция наблюдалось в обеих группах [115].

У пациентов с ПГПТ чаще, чем в общей популяции, определяются неадекватные уровни витамина D – примерно в 60-90%. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дефицита витамина D под терминами «дефицит» понимается уровень 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), а под «недостаточностью» — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л). Оптимальной считается концентрация более 30 нг/мл (75 нмоль/л), при которой подавляется избыточная секреция ПТГ в большинстве случаев. Является ли данная концентрация витамина D целевой для пациентов с ПГПТ, остается достаточно спорным вопросом [116]. По данным Walker и соавт. [117], более высокие уровни ПТГ у пациентов с ПГПТ определялись при уровне 25(OH)D <20 нг/мл по сравнению с лицами с концентрацией 25(OH)D 20–29 или ≥ 30 нг/мл. Тем не менее российские эксперты предлагают все же целевыми считать значения >30 нг/мл (75 нмоль/л) [6].

Точные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между ПГПТ и низким уровнем 25(OH)D, остаются не до конца понятными. Известно, что ПТГ стимулирует превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D₃, индуцируя секрецию почечного фермента 1- α -гидроксилазы. Повышенные уровни 1,25(OH)₂D₃ при ПГПТ, в свою очередь, могут подавлять дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени. Период полувыведения 25(OH)D также может быть сокращен при ПГПТ из-за повышенной инактивации кальцидиола в неактивные метаболиты в печени. С другой стороны, сам хронический дефицит витамина D рассматривается в качестве стимулирующего фактора, приводящего к гиперплазии ОЩЖ с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформацией в аденому. Имеются данные о том, что тяжесть ПГПТ возрастает при наличии сопутствующего тяжелого дефицита витамина D, так как последний ассоциирован с более высокими показателями ПТГ и кальция, увеличением

массы аденомы, более низкой минеральной плотностью костей, повышенным метаболизмом костной ткани и, как следствие, риском низкоэнергетических переломов [118].

В 2013 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ, посвященный восполнению дефицита/недостаточности витамина D при ПГПТ. Он включал 10 наблюдательных исследований, в которых использовались различные препараты витамина D в дозах от 480 МЕ в сутки до 50 000 МЕ два раза в неделю [119]. В данный мета-анализ вошли исследования с бессимптомным течением ПГПТ со средним уровнем гиперкальциемии 2,7-2,8 ммоль/л. Результаты мета-анализа показали, что терапия препаратами витамина D ассоциирована со значимым повышением уровня 25(OH)D, отсутствием статистически значимых изменений уровня кальция в сыворотке и снижением уровня ПТГ. Частота тяжелой гиперкальциемии (уровень общего кальция >12 мг/дл) составила 2,2%. Кроме того, не было получено данных об ухудшении гиперкальциурии.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании колекальциферола при ПГПТ была также продемонстрирована безопасность и эффективность назначения данного препарата в дозе 2800 МЕ в до- и послеоперационном периодах. Между группами не было различий в уровне кальция, фосфора и креатинина в сыворотки крови, а также экскреции кальция с мочой. В группе колекальциферола по сравнению с плацебо до операции отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,5% в группе, различий между группами в других отделах получено не было [120].

Таким образом, в настоящее время не исследовано влияние консервативной терапии на развитие гипокальциемии и не существует систем прогнозирования неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ.

2. Опыт использования искусственного интеллекта в медицине

В настоящее время искусственный интеллект – одно из важнейших направлений научных исследований, затрагивающее все сферы человеческой деятельности.

Понятие «искусственный интеллект», как впрочем и понятие «интеллект», весьма расплывчаты. Термин «интеллект» (англ. intelligence) происходит от латинского intellectus, что означает ум, рассудок, разум; мыслительные способности человека. На основании этого, искусственный интеллект можно рассматривать как свойство автоматических систем брать на себя отдельные функции интеллекта человека, например, выбирать и принимать решения на основе ранее полученного опыта и рационального анализа внешних воздействий [121].

В последние годы утвержден ряд программ, направленных на развитие искусственного интеллекта и цифровых технологий в Российской Федерации. Согласно программе «Цифровая экономика Российской Федерации» (Утв. Распоряжением Правительства РФ от 28 июля 2017 г. № 1632-р), определены цели, задачи, направления и сроки реализации основных мер государственной политики по созданию необходимых условий для развития в Российской Федерации цифровой экономики, в которой данные в цифровом виде являются ключевым фактором производства во всех сферах социально-экономической деятельности, что является необходимым условием повышения конкурентоспособности страны, качества жизни граждан, обеспечения экономического роста и национального суверенитета [122]. Одной из приоритетных сфер является сфера здравоохранения.

В документе «Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации до 2025 г.» (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254) одним из приоритетных направлений выделено создание централизованных цифровых платформ в целях диагностики заболеваний, в том числе с использованием искусственного интеллекта [123].

Развитие искусственного интеллекта связано с двумя основными причинами:

1. Накопление больших данных – наборы цифровых данных, обширные объемы и многообразие которых делают невозможной их обработку при помощи аналитических способностей человека или традиционных систем управления базами данных. Однако, определить точный критерий объема данных, после которых их следует отнести к категории больших данных, невозможно. Объем данных экспоненциально увеличивается в связи с ростом вычислительных мощностей каждые 2 года в соответствии с законом Мура.

Большие данные характеризуются пятью принципами (5V):

- i. Volume (объем) – большой объем данных;
- ii. Variety (разнородность) – большое разнообразие типов данных;
- iii. Velocity (скорость) – высокая скорость сбора и обработки данных;
- iv. Veracity (достоверность) – необходимость разделения важных данных и информационного шума;
- v. Value (ценность) – извлечение пользы, которая оправдывает затраты на сбор и аналитику данных.

2. Развитие систем хранения данных и рост вычислительных мощностей – облачные хранилища позволяют хранить практически неограниченные объемы данных, появилась возможность проводить распределенные вычисления. Распределенные вычисления применяются для решения трудоемких вычислительных задач путем одновременного решения различных частей одной задачи несколькими вычислительными устройствами [124].

Сегодня информационно-коммуникационные технологии и информатизация здравоохранения включены в пятерку приоритетных направлений развития здравоохранения России. Остается немало нерешенных вопросов выбора приоритетов развития информатизации здравоохранения на перспективу [125]. В документе «Национальная стратегия развития

искусственного интеллекта на период до 2030 года» (Указ Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации») говорится, что использование технологий искусственного интеллекта в социальной сфере способствует созданию условий для улучшения уровня жизни населения, в том числе за счет повышения качества услуг в сфере здравоохранения (включая профилактические обследования, диагностику, прогнозирование возникновения и развития заболеваний, подбор оптимальных дозировок лекарственных препаратов, сокращение угроз пандемий, автоматизацию и точность хирургических вмешательств) [126]. Перспективность развития здравоохранения на основе информационно-коммуникационных технологий не вызывает сомнений. Широкое применение медицинской информатики обеспечит создание единого информационного пространства здравоохранения, состоящего из медицинских баз данных и интеллектуальных систем, анализирующих эти данные. Интеграция методов искусственного интеллекта, наблюдаемая в последнее время, позволяет использовать машинное обучение и большие данные для определения паттернов заболеваний, прогнозирования рисков и разработки индивидуальных планов лечения.

В 2019 году Агентство промышленного развития г. Москвы представило всевозможные сферы применения искусственного интеллекта. Так, в докладе Агентства были определены ключевые направления применения искусственного интеллекта в медицинской сфере [127]:

1. На уровне проектирования:
 - a. прогнозирование заболеваний;
 - b. выявление групп пациентов с высоким риском заболеваний;
 - c. организация профилактических мер.
2. На уровне производства:
 - a. автоматизация и оптимизация процессов в больницах;
 - b. автоматизация и повышение точности диагностики.
3. На уровне продвижения:

- a. управление ценообразованием;
- b. снижение рисков для пациентов.

4. На уровне предоставления обслуживания:

- a. адаптация терапии и состава лекарств для каждого отдельного пациента;
- b. использование виртуальных ассистентов для построения маршрута пациента в поликлинике или больнице.

Исследователь в области искусственного интеллекта, работающий в лаборатории искусственного интеллекта Массачусетского технологического института, описывает интеллектуальные системы как мощные инструменты для умственной работы [128]. Он проводит аналогию с механическими устройствами, которые расширяют наши физические способности, такими как краны для подъема крупных грузов или телескопы для наблюдения в даль. Интеллектуальные системы, по мнению Дэвиса, выполняют схожую роль в информационной среде, дополняя, расширяя и усиливая нашу способность мыслить и решать проблемы.

Ранние технологии искусственного интеллекта основывались главным образом на символической логике и экспертных системах [129]. Со временем область искусственного интеллекта претерпела множество изменений и совершенствований. В 1980-х годах машинное обучение стало ключевой отраслью в области искусственного интеллекта, что позволило информационным системам анализировать данные и создавать прогнозы и решения, опираясь на обнаруженные закономерности.

Развитие компьютерных технологий, в частности облачных вычислений и технологий обработки больших данных, существенно расширило возможности искусственного интеллекта. Глубокое обучение стало основной технологией в этой области, что позволило обрабатывать огромные объемы данных и достигать высокой точности в прогнозах и решениях, используя многоуровневые нейронные сети [130].

Машинное обучение представляет собой универсальный метод искусственного интеллекта, который может выявлять взаимосвязи между данными, не требуя предварительного задания их структуры [131]. Привлекательность этого метода заключается в возможности создания прогностических моделей без необходимости делать строгие предположения о скрытых механизмах, которые могут быть неизвестны или недостаточно определены [132]. В связи с увеличивающейся сложностью современных биомедицинских исследований подходы, основанные на машинном обучении, становятся все более распространенными, позволяя выявлять закономерности в разнообразных наборах данных и делать клинически значимые прогнозы, что имеет особое значение в медицинских исследованиях [133].

В настоящее время интеллектуальные системы поддерживают различные медицинские решения, включая следующие категории [134]:

1. Диагностика, включая дифференциальную диагностику.
2. Прогнозирование:
 - клинических событий с целью их первичной и вторичной профилактики;
 - эффективности лечения с целью его персонализации.

Интеграция искусственного интеллекта в медицинские технологии предоставляет широкие перспективы для будущего здравоохранения и биомедицины. Медицинские системы с искусственным интеллектом встраиваются в концепцию персонализированного здравоохранения [135]. Алгоритмы искусственного интеллекта способны создавать персонализированные рекомендации по профилактике заболеваний, раннему вмешательству и лечению хронических заболеваний. Это открывает новую эпоху для здравоохранения, где обширные биомедицинские данные играют все более важную роль [136].

В настоящее время роль СППВР в здравоохранении остается спорной [134]. В 2011 г. был выполнен зонтичный систематический обзор, куда, в свою

очередь, вошли 53 систематических обзора [137]. Исследователи обнаружили, что многие клинические утверждения, сделанные относительно наиболее часто используемых технологий электронного здравоохранения, не были подкреплены эмпирическими доказательствами. Основа доказательств в пользу технологий электронного здравоохранения была слабой и несогласованной, и, что важно, было недостаточно доказательств в пользу их эффективности с точки зрения экономической целесообразности. Например, исследователи обнаружили лишь ограниченные доказательства того, что некоторые предполагаемые преимущества могут быть достигнуты; важно отметить, что также были найдены некоторые доказательства того, что внедрение этих новых технологий в некоторых случаях может вызвать новые риски, такие как излишняя приверженность со стороны врачей электронным помощникам или переоценка их функционала. Это может привести к снижению качества оказания медицинской помощи медицинскими работниками.

Несмотря на недостатки, стоит отметить, что в части исследований все же было продемонстрировано улучшение суррогатных исходов и приверженность клиническим рекомендациям, которые заключались в проведении профилактических мероприятий, назначении необходимых обследований и исключения излишнего оказания медицинских услуг.

В другом систематическом обзоре влияния интеллектуальных СППВР на качество оказания медицинской помощи по поводу болевого синдрома сообщалось о повышении производительности врача в 84% случаев [138]. Кроме того, была получена умеренная корреляция, близкая к сильной ($r=0,69$), между состоянием боли и повышением производительности врача. В данном обзоре рассматривались несколько типов систем: системы на основе правил, искусственных нейронных сетей (ИНС), нестандартной теории множеств и классических алгоритмов машинного обучения, таких как наивный Байесовский классификатор, метод k-ближайших соседей, метод опорных векторов и логистический регрессионный анализ. Среди преимуществ ИНС

авторы отмечают устойчивость к зашумленным данным и способность описывать сложные зависимости, однако важным недостатком ИНС является их непрозрачность, то есть неспособность объяснить то или иное принятое решение. Преимущества методов классического машинного обучения заключаются в их меньшей подверженности переобучению, однако они не способны описывать сложные зависимости между данными. Так, логистический регрессионный анализ решает только задачи линейной классификации, а метод опорных векторов чувствителен к неопределенности.

В связи с вышеизложенным интересным представляется изучение использования новых современных методов машинного обучения, а именно ансамблевых методов – категориального градиентного бустинга и метода случайного леса – в решении медицинских задач.

2.1. Мировой опыт использования ансамблевых методов машинного обучения в решении медицинских задач

Нами проведен поиск публикаций по использованию методов категориального градиентного бустинга и случайного леса в медицине. Поиск выполнялся 25.09.2023 в Medline. Поисковой запрос: (((("random forest"[All Fields]) OR ("categorical gradient boosting"[All Fields])) NOT ("animal"[All Fields])) NOT ("veterinary"[All Fields])) AND (systematic review["Title"]). В базе данных Medline найдено 77 публикаций.

Один из систематических обзоров относится к эндокринологии, а именно к прогнозированию осложнений сахарного диабета (СД) [139]. В анализ были включены 32 статьи. Авторы провели анализ эффективности моделей машинного обучения. Согласно полученным результатам, наибольшую точность показал метод случайного леса, продемонстрировав преимущество над наивным Байесовским классификатором, деревьями решений, многослойным перцептроном и логистическим регрессионным анализом.

Остальные публикации описывали применение методов машинного обучения к другим областям медицины.

2.2. Мировой опыт прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ

Нами проведен поиск публикаций по изучению развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ. Поиск выполнялся 02.08.2022 в Medline. Поисковой запрос: ("primary hyperparathyroidism"[All Fields] AND "hypocalcemia"[All Fields] AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])) OR ("primary hyperparathyroidism"[All Fields] AND "hypoparathyroidism"[All Fields] AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])) OR ("primary hyperparathyroidism"[MeSH Terms] AND "hypocalcemia"[MeSH Terms] AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])) OR ("primary hyperparathyroidism"[MeSH Terms] AND "hypoparathyroidism"[MeSH Terms] AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])). В базе данных Medline найдено 17 публикаций, пять из которых оказались нерелевантны из-за объекта изучения и изучаемого исхода. Изучение одной из публикаций было невозможно из-за наличия текста только на японском языке. Только в двух публикациях было выполнено прогнозирование, в остальных оценивались факторы течения заболевания. Приведем их основные результаты.

В Южной Калифорнии Liu и соавт. вывели формулу расчета прогнозируемой концентрации сывороточного общего кальция после ПТЭ в зависимости от предоперационного уровня кальция, ПТГ и интраоперационного ПТГ [140]. Были проанализированы данные 78 пациентов с ПГПТ: пол, возраст, предоперационная концентрация общего кальция и ПТГ, интраоперационная концентрация ПТГ, самая низкая послеоперационная концентрация кальция, периоперационная концентрация витамина D, послеоперационная концентрация магния, масса удаленной ОЩЖ, состояние почек, продолжительность пребывания в больнице и частота

повторных госпитализаций. Концентрацию ПТГ измеряли через 15 минут после удаления новообразования ОЩЖ и в палате после выхода из наркоза. Меньшее из этих двух значений использовали в качестве интраоперационной концентрации ПТГ. Для оценки взаимосвязи ПТГ и снижения кальция использовали нелинейный регрессионный анализ. Изменение ПТГ положительно коррелировало с выраженностью гипокальциемии после ПТЭ. Используя регрессионный анализ, была получена формула: $Y = 0,0035 * X^2$, 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:

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

Если концентрация общего кальция выше 8 мг/дл (2 ммоль/л), то авторы рекомендуют не назначать препараты кальция после ПТЭ, если ниже 8 мг/дл (2 ммоль/л), то пациенту требуется незамедлительно начать пероральную терапию препаратами кальция.

Longhao Sun и соавт. из Китая был выполнен логистический регрессионный анализ с целью выявления предикторов послеоперационной гипокальциемии. В исследование включено 139 пациентов с ПППТ, перенесших ПТЭ [141]. В результате единственным предиктором была предоперационная сывороточная концентрация ЩФ, положительно ассоциированная с развитием гипокальциемии. Был выполнен ROC-анализ с целью оценки прогностической способности ЩФ и нахождения отрезной точки. Отрезная точка равно 269 Ед/л (ДЧ=89,2%, ДС=64,3%), AUC=0,783, что свидетельствует о средней диагностической точности ЩФ.

Таким образом, только в одном исследовании с использованием методов многомерного моделирования для предсказания гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ по поводу ПППТ была разработана модель для практического применения (Liu и соавт.). Однако для данной

модели не приведены операционные характеристики, что вызывает сомнения в надежности предлагаемого способа. В остальных публикациях многомерные методы применялись исключительно для оценки вклада отдельных факторов в развитие гипокальциемии.

2.3. Мировой опыт прогнозирования динамики рСКФ после ПТЭ у пациентов с ПГПТ

Нами проведен поиск публикаций по изучению динамики рСКФ после ПТЭ у пациентов с ПГПТ. Поиск выполнялся 02.08.2022 в Medline. Поисковой запрос: ("primary hyperparathyroidism"[All Fields] AND ("parathyroidectomy"[All Fields] OR "PTE"[All Fields]) AND ("GFR"[All Fields] OR "glomerular filtration rate"[All Fields] OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR "CKD"[All Fields]) AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])) OR ("primary hyperparathyroidism"[MeSH Terms] AND ("parathyroidectomy"[All Fields] OR "PTE"[All Fields]) AND ("GFR"[All Fields] OR "glomerular filtration rate"[All Fields] OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR "CKD"[All Fields]) AND ("prediction"[All Fields] OR "predictor"[All Fields])). В базе данных Medline найдено 2 публикации. Одна из найденных публикаций нерелевантна в связи с изучением эффективности биохимических анализаторов у пациентов с различной рСКФ в отношении измерения ПТГ во время операции, что является критерием радикальности ПТЭ.

Итальянские ученые Tassone и соавт. провели исследование, посвященное изучению изменений почечной функции через 2 года после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, разделенных на группы в зависимости от рСКФ ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$; $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$) [57]. Размер выборки составил 109 пациентов. В группе пациентов $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ произошло статистически значимое снижение рСКФ через 2 года после ПТЭ ($87 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ против $82 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, $p < 0,001$). Был выполнен множественный линейный регрессионный анализ с включением следующих предикторов: возраст пациентов на момент операции, систолическое

артериальное давление, предоперационная сывороточная концентрация кальция, креатинина и рСКФ; отклик – рСКФ через 2 года после ПТЭ. Статистически значимыми предикторами являлись: систолическое артериальное давление и рСКФ перед операцией. Однако, авторы не приводят операционные характеристики модели, которые дали бы возможность оценить ее эффективность.

Таким образом, в мировой научной литературе не представлены модели прогнозирования снижения рСКФ после ПТЭ для практического применения.

Резюме

В связи с вышеизложенным актуальной задачей является разработка многомерных моделей для прогнозирования неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, а также изучение ассоциации предоперационного приема препаратов с послеоперационной гипокальциемией с целью проведения ее профилактики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы

Исследуемая популяция и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (1989 – 2018 гг. – директор – академик РАН Дедов И.И.; 2018 г. – и.о. директора – академик РАН Шестакова М.В.; 2019 г. – настоящее время – директор член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.). Заведующий отделением ОПОЩЖ и НМО – Еремкина А.К. (2019 г. – настоящее время).

Источники случаев:

1. Пациенты, получившие стационарное лечение в ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки – сплошной. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Период наблюдения случаев: 2018-2020 гг.
2. Пациенты, получившие стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки – сплошной. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «Медиалог» и бумажного архива ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Период наблюдения случаев: 1993-2010 гг.

Согласно поставленным задачам были выполнено несколько разделов работы и сформированы соответствующие выборки пациентов с использованием различных наборов критериев включения и исключения.

Раздел I. Влияние предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ на развитие гипокальциемии после радикальной ПТЭ

Проведено проспективное исследование, в котором изучалось влияние 4 групп препаратов, используемых для предоперационного лечения пациентов с ПГПТ [6], на послеоперационную гипокальциемию:

1. Нативный витамин D: колекальциферол, прием препарата минимум в течение одной недели перед операцией, согласно потребности (да/нет).
2. Кальцимитетики: цинакальцет, хотя бы 1 доза (30-60 мг), отмена препарата не более чем за 2 дня до операции [6,94] (да/нет).

Антирезорбтивная терапия:

3. Моноклональные антитела человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ: деносумаб, хотя бы 1 инъекция (60 мг) в предшествующие 6 месяцев [6,142] (да/нет).
4. Бисфосфонаты [6] (да/нет):
 - Алендроновая кислота: хотя бы 1 доза (70 мг) не более чем за 1 неделю до операции.
 - Ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 1 доза (150 мг) не более чем за 1 месяц до операции.
 - Ибандроновая кислота, инъекционная форма, хотя бы 1 инъекция (3 мг) не более чем за 3 месяца до операции.
 - Золендроновая кислота: хотя бы 1 инъекция (4 мг) не более чем за 12 месяцев до операции.

Исследуемые группы пациентов были сформированы по наличию приема или его отсутствия соответствующего одного из вышеперечисленных групп препаратов. Были сформированы 4 пары групп. Дизайн представлен на рисунках: рисунок 1 – колекальциферол, рисунок 2 – цинакальцет, рисунок 3 – деносумаб, рисунок 4 – бисфосфонаты.

1. Колекальциферол

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация 25(ОН)D ниже 20 нг/мл (дефицит витамина D) [143].
4. Сывороточная концентрация общего кальция ниже 3 ммоль/л (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, назначение колекальциферола пациентам в активной фазе ПГПТ рекомендовано при уровне общего кальция менее 3 ммоль/л) [6,94].

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия препаратами, влияющими на кальций-фосфорный обмен – цинакальцет, деносумаб, бисфосфонаты (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации колекальциферола с послеоперационной гипокальциемией включено 117 пациентов (21 принимали препарат, 96 – не принимали).

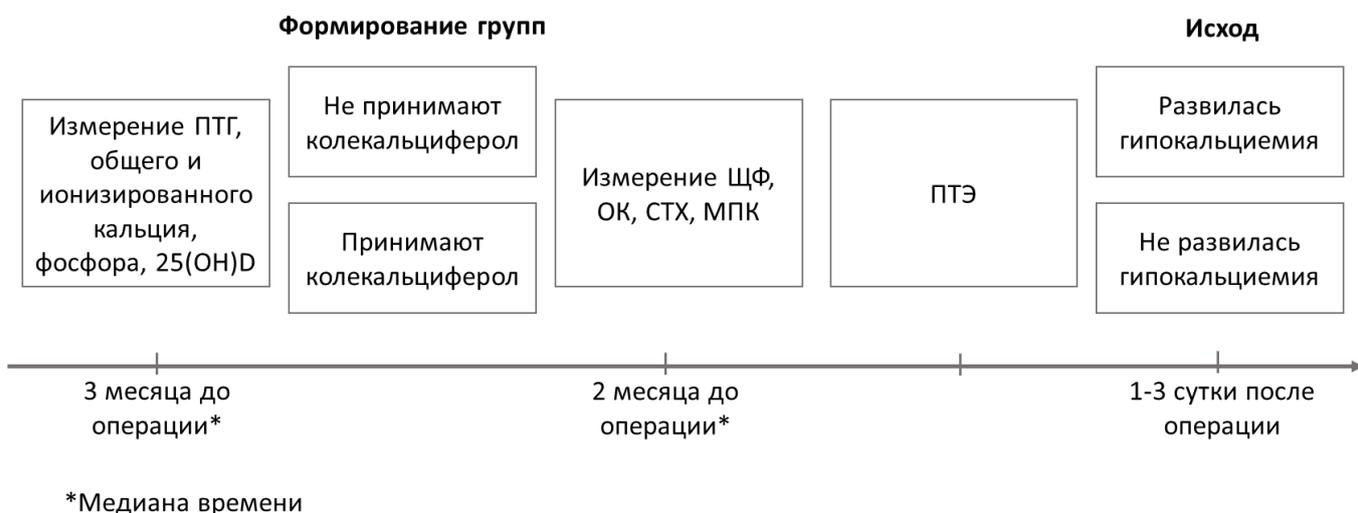


Рисунок 1 – Дизайн исследования ассоциации приема колекальциферола с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

2. Цинакальцет

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Тяжелая гиперкальциемия – сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше [6, 94, 144].

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, деносумабом, бисфосфонатами (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации цинакальцета с послеоперационной гипокальциемией включено 115 пациентов (28 принимали препарат, 87 – не принимали).

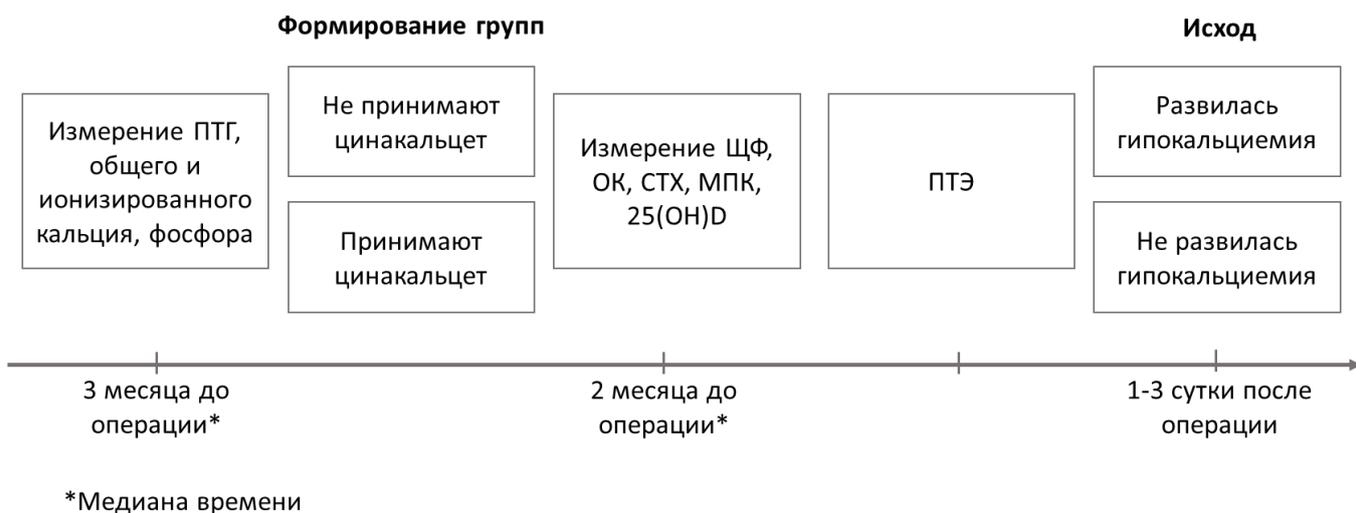


Рисунок 2 – Дизайн исследования ассоциации приема цинакальцета с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

3. Деносумаб

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза. Код по МКБ-10 – E21.0.
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Тяжелая гиперкальциемия – сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижение МПК ($SD (T\text{-кр.}) < -2,5$, $SD (Z\text{-кр.}) < -2$) [6].

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, бисфосфонатами, цинакальцетом (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации деносумаба с послеоперационной гипокальциемией включено 267 пациентов (14 принимали препарат, 253 – не принимали).

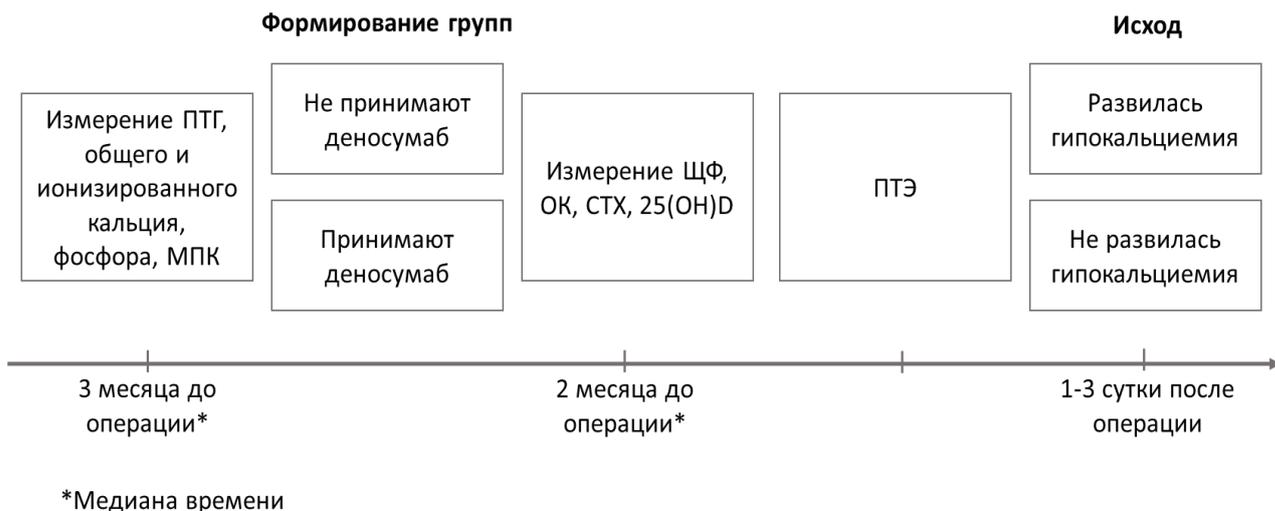


Рисунок 3 – Дизайн исследования ассоциации приема деносумаба с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

4. Бисфосфонаты

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза. Код по МКБ-10 – E21.0.
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Тяжелая гиперкальциемия – сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше, или снижение МПК ($SD (T\text{-кр.}) < -2,5$, $SD (Z\text{-кр.}) < -2$) [6].

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Терапия колекальциферолом, деносумабом, цинакальцетом (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).
4. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В раздел оценки ассоциации бисфосфонатов с послеоперационной гипокальциемией включено 267 пациентов (14 принимали препарат, 253 – не принимали).

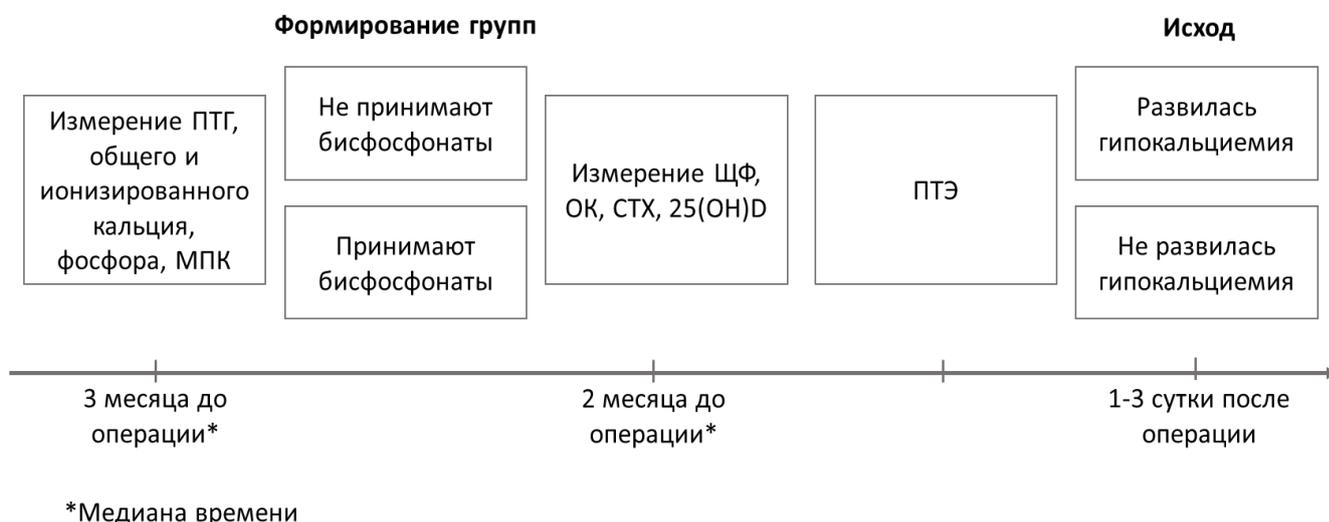


Рисунок 4 – Дизайн исследования ассоциации приема бисфосфонатов с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

У всех пациентов регистрировались 12 показателей:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции, годы.
3. Наличие низкоэнергетических переломов (НЭП) (анамнез по данным предоставленных медицинских заключений).

Исходные («нативные») лабораторные показатели до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и кальцимитетиков, влияющей на фосфорно-кальциевый обмен (медиана времени до операции составляет 3 месяца (минимум 5 дней, максимум 4 года)):

4. Сывороточная концентрация ПТГ, пг/мл.
5. Сывороточная концентрация общего кальция, ммоль/л.
6. Сывороточная концентрация ионизированного кальция, ммоль/л.
7. Сывороточная концентрация фосфора, ммоль/л.

Динамические лабораторные показатели, потенциально модифицированные на фоне приема антирезорбтивной терапии, кальцимитика и колекальциферола (медиана времени до операции составляет 2 месяца (минимум 4 дня, максимум 1 год)):

8. Сывороточная концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ), ед/л.
9. Сывороточная концентрация остеокальцина (ОК), нг/мл.
10. Сывороточная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), нг/мл.
11. Сывороточная концентрация 25(ОН) витамин D (25(ОН)D) не более чем за полгода до операции, нг/мл.

Инструментальные показатели:

12. Снижение МПК:

— $SD (T\text{-кр.}) \geq -1,0 / SD (Z\text{-кр.}) \geq -2,0$.

— $-1,0 > SD (T\text{-кр.}) \geq -2,5$.

— $SD (T\text{-кр.}) < -2,5 / SD (Z\text{-кр.}) < -2,0$.

Раздел II. Прогнозирование гипокальциемии после ПТЭ

Проведено ретроспективное исследование. В качестве исхода оценивалось развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.
3. Сывороточная концентрация общего кальция 3 ммоль/л и выше или снижение МПК ($SD (T\text{-кр.}) < -2,5$, $SD (Z\text{-кр.}) < -2$).

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.

3. Отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1-3 сутки.

В результате применения указанных критериев в исследование было включено 478 пациентов. По наступлению исхода были сформированы 2 изучаемые группы – развившие (n=256) и не развившие (n=222) гипокальциемию в 1-3 сутки после ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

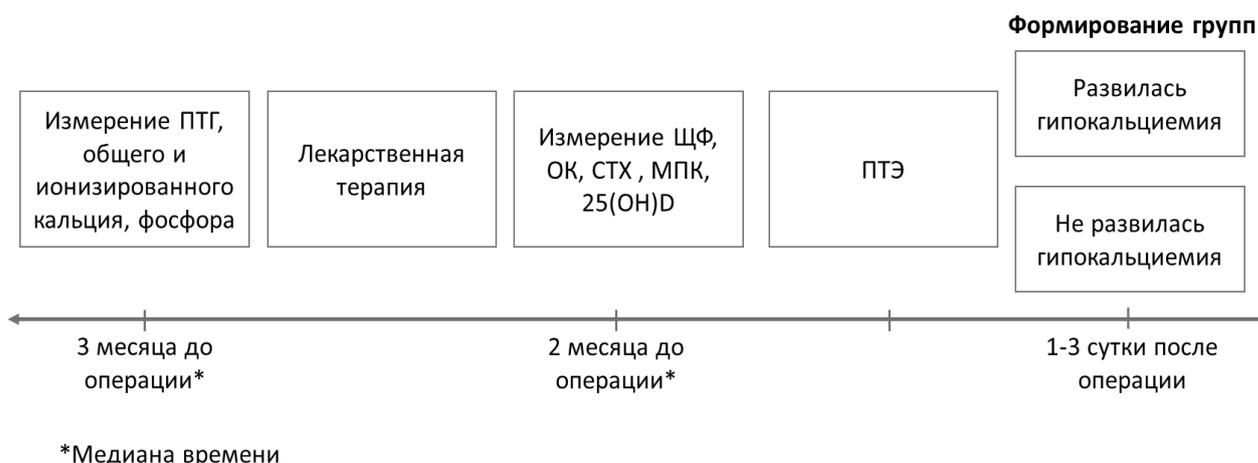


Рисунок 5 – Дизайн исследования (раздел II)

Регистрировались следующие 16 показателей:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции, годы.
3. Наличие НЭП (анамнез по данным предоставленных медицинских заключений).

Исходные («нативные») лабораторные показатели до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и кальцимитетиков (медиана времени до операции составляет 3 месяца (минимум 5 дней, максимум 4 года)), влияющие на фосфорно-кальциевый обмен:

4. Сывороточная концентрация ПТГ, пг/мл.
5. Сывороточная концентрация общего кальция, ммоль/л.

6. Сывороточная концентрация ионизированного кальция, ммоль/л.

7. Сывороточная концентрация фосфора, ммоль/л.

Динамические лабораторные показатели, потенциально модифицированные на фоне приема антирезорбтивной терапии, кальцимитика и колекальциферола (медиана времени до операции составляет 2 месяца (минимум 4 дня, максимум 1 год)):

8. Сывороточная концентрация ЩФ, ед/л.

9. Сывороточная концентрация ОК, нг/мл.

10. Сывороточная концентрация СТХ, нг/мл.

11. Сывороточная концентрация 25(ОН)D не более чем за полгода до операции, нг/мл.

Инструментальные показатели:

12. Снижение МПК:

— $SD (T\text{-кр.}) \geq -1,0 / SD (Z\text{-кр.}) \geq -2,0$;

— $-1,0 > SD (T\text{-кр.}) \geq -2,5$;

— $SD (T\text{-кр.}) < -2,5 / SD (Z\text{-кр.}) < -2,0$.

Предоперационная лекарственная терапия (в составе как комбинированной терапии, так и в виде монотерапии):

13. Нативный витамин D: колекальциферол, прием препарата минимум в течение одной недели перед операцией (да/нет).

14. Кальцимитики: цинакальцет, хотя бы 1 доза, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции [6, 20] (да/нет).

Антирезорбтивная терапия:

15. Моноклональные антитела человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ: деносумаб, хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 месяцев [6, 142] (да/нет).

16. Бисфосфонаты [6] (да/нет):

а. алендроновая кислота: хотя бы 1 доза не более чем за 1 неделю до операции;

- b. ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 1 доза не более чем за 1 месяц до операции;
- c. ибандроновая кислота, инъекционная форма, хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 месяца до операции;
- d. Золендроновая кислота: хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 месяцев до операции.

Раздел III. Прогнозирование снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ

Проведено ретроспективное исследование. В качестве исхода оценивался переход в худшую стадию снижения рСКФ.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ согласно критериям постановки диагноза (код по МКБ-10 – E21.0).
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов.
2. Нерадикальная ПТЭ.
3. Пациенты с отсутствующими данными о предоперационной сывороточной концентрации креатинина.
4. Пациенты с отсутствующими данными о сывороточной концентрации креатинина через 12 месяцев после ПТЭ.

В результате применения указанных критериев в исследование было включено 140 пациентов. По наступлению исхода были сформированы 2 изучаемые группы – снизившие (n=39) и не снизившие (n=101) рСКФ до перехода в любую худшую стадию через 12 месяцев после радикальной ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 6.



Рисунок 6 – Дизайн исследования (раздел III)

Регистрировались 44 показателя:

1. Пол (мужской/женский).
2. Возраст на момент операции, годы.
3. ИМТ, кг/м².

Анамнез по данным предоставленных медицинских заключений:

4. Наличие НЭП (да/нет).
5. Наличие ХБП (да/нет).
6. Наличие нефролитиаза (да/нет).
7. Наличие сахарного диабета (СД) (да/нет).
8. Длительность нефролитиаза, мес.
9. Длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², мес.
10. Инфаркт в анамнезе (да/нет).
11. Инсульт в анамнезе (да/нет).
12. Аритмия в анамнезе (да/нет).
13. Клапанные повреждения в анамнезе (да/нет).
14. ХСН в анамнезе (да/нет).

Прием органопротективных препаратов в течение всего периода наблюдения:

15. Прием иАПФ (да/нет).

16. Прием БРА (да/нет).

Исходные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и кальцимитетиков (медиана времени до операции составляет 3 месяца (минимум 5 дней, максимум 3 месяца)), влияющие на фосфорно-кальциевый обмен:

17. Сывороточная концентрация ПТГ, пг/мл.

18. Сывороточная концентрация общего кальция, ммоль/л.

19. Сывороточная концентрация ионизированного кальция, ммоль/л.

20. Сывороточная концентрация фосфора, ммоль/л.

Динамические лабораторные показатели, потенциально модифицированные на фоне приема скорректированные лабораторные показатели антирезорбтивной лекарственной терапией, кальцимитетиками и колекальциферолом (медиана времени до операции составляет 1 месяц (минимум 4 дня, максимум 3 месяца)):

21. Сывороточная концентрация ЩФ, ед/л.

22. Сывороточная концентрация ОК, нг/мл.

23. Сывороточная концентрация СТХ, нг/мл.

Показатели, отражающие липидный обмен (медиана времени до операции составляет 1 месяц (минимум 4 дня, максимум 3 месяца)):

24. Общий холестерин (ХС), ммоль/л.

25. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л.

26. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л.

27. Триглицериды (ТГ), ммоль/л.

Показатели, отражающие пуриновый обмен (медиана времени до операции составляет 1 месяц (минимум 4 дня, максимум 3 месяца)):

28. Мочевая кислота, ммоль/л.

Показатель витамина D:

29. 25(ОН)D, нг/мл.

Показатели, отражающие фильтрационную функцию почек (медиана времени до операции составляет 1 месяц (минимум 4 дня, максимум 3 месяца)):

30. Мочевина, ммоль/л.

31. рСКФ, мл/мин/1,73м².

Инструментальные показатели:

32. Снижение МПК:

— $SD (T\text{-кр.}) \geq -1,0 / SD (Z\text{-кр.}) \geq -2,0$;

— $-1,0 > SD (T\text{-кр.}) \geq -2,5$;

— $SD (T\text{-кр.}) < -2,5 / SD (Z\text{-кр.}) < -2,0$.

33. САД, мм рт.ст.

34. ДАД, мм рт.ст.

Предоперационная лекарственная терапия (в составе как комбинированной терапии, так и в виде монотерапии):

35. Нативный витамин D: колекальциферол, прием препарата минимум в течение одной недели перед операцией (да/нет).

36. Кальцимитетики: цинакальцет, хотя бы 1 доза, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции [6, 94] (да/нет).

Антирезорбтивная терапия:

37. Моноклональные антитела человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ: деносумаб, хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 месяцев [6, 142] (да/нет).

38. Бисфосфонаты [6] (да/нет):

1. Алендроновая кислота: хотя бы 1 доза не более чем за 1 неделю до операции.

2. Ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 1 доза не более чем за 1 месяц до операции.

3. Ибандроновая кислота, инъекционная форма: хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 месяца до операции.

4. Золендроновая кислота: хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 месяцев до операции.

39. Послеоперационная гипокальциемия (да/нет).

40. Транзиторный гипопаратиреоз (да/нет).

41. Результат гистологического исследования (аденома /АА/карцинома/гиперплазия).

Послеоперационная лекарственная терапия (в составе как комбинированной терапии, так и в виде монотерапии):

42. Доза альфакальцидола, мкг/сут.

43. Доза препаратов кальция, мг/сут.

44. Доза колекальциферола, МЕ/нед.

В данном исследовании рассмотрели комплекс показателей, влияющий на фильтрационную функцию почек: показатели фосфорно-кальциевого, липидного, пуринового и углеводного (СД) обмена, а также заболевания сердечно-сосудистой системы. Гиперкальциемия при ПГПТ способствует повреждению почечной структуры, что отражается на снижении их фильтрационной способности. Однако, при устранении данного патогенетического фактора (проведение ПТЭ) в части случаев функция почек не восстанавливается. Показатели липидного обмена учитывались в данном исследовании, так как атеросклероз, являющийся следствием дислипидемии, представляет собой системный процесс, поражающий в том числе и почечные артерии, что может приводить к нарушению нормального функционирования почек. Нарушения пуринового обмена приводят к подагре и развитию так называемой подагрической нефропатии. При СД развивается диабетическая нефропатия, являющаяся грозным макрососудистым осложнением. Таким образом, для прогнозирования изменения рСКФ учитывали все основные факторы риска.

Критерии постановки диагноза ПГПТ и определения исходов

Диагноз ПГПТ устанавливается на основании стойкого повышения уровня ПТГ или высоконормального уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция крови или сочетания стойкой

нормокальциемии с повышенным уровнем ПТГ после исключения ВГПТ [6]. Данные альбумина были доступны у 142 (30%) пациентов, в связи с этим расчет альбумин-скорректированного кальция не проводился. Код ПГПТ по МКБ-10 E21.0.

Радикальность ПТЭ оценивалась согласно клиническим рекомендациям 2020 года [6]. ПТЭ у всех пациентов проводилась в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом д.м.н. Кузнецов Н.С.).

Гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде определялась как снижение уровня общего/ионизированного/альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови ниже референсного диапазона на 1-3 сутки после ПТЭ.

Стадии снижения рСКФ классифицировались согласно действующим клиническим рекомендациям [145]:

1. Высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) – ≥ 90 мл/мин/1,73м².
2. Незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) – 60-89 мл/мин/1,73м².
3. Умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 45-59 мл/мин/1,73м².
4. Существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 30-44 мл/мин/1,73м².
5. Резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 15-29 мл/мин/1,73м².
6. Терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) – < 15 мл/мин/1,73м².

2.2. Методы

Лабораторные и инструментальные исследования

Лабораторные исследования до начала приема антирезорбтивной и кальцийснижающей терапии проводились в разных лабораториях и медицинских учреждениях различных регионов Российской Федерации по месту наблюдения пациентов.

Диагноз ХБП ставили при наличии снижения рСКФ на уровне стадии С3а и ниже. При уровне рСКФ выше стадии С3а диагноз ХБП ставили на основании наличия альбинурии/протеинурии, нефролитиаза, нефрокальциноза или воспалительных заболеваний почек в соответствии с клиническими рекомендациями [145].

Измерение МПК проводили с помощью рентгеновской двухэнергетической денситометрии. Оценивали отделы: шейка бедренной кости (femur neck), бедренная кость (total hip), треть лучевой кости (radius 33%), лучевая кость (radius total), поясничный отдел позвоночника (L1-L4). Степень снижения МПК оценивали по Т- и Z-критериям, представляющим собой стандартное отклонение (SD) выше или ниже среднего показателя от пика костной массы нормы соответствующих популяционных групп. Т-критерий (Т-кр.) используют для обследования женщин в менопаузе и мужчин 50 лет и старше; Z-критерий (Z-кр.) – для женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей.

Степени снижения МПК классифицировали следующим образом:

1. $SD (Т-кр.) \geq -1,0 / SD (Z-кр.) \geq -2,0$, что соответствует нормальной МПК.
2. $-1,0 > SD (Т-кр.) \geq -2,5$, что соответствует остеопении согласно критериям ВОЗ [146].
3. $SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0$, что соответствует клинически значимому снижению МПК согласно критериям ВОЗ и международного общества по клинической денситометрии (ISCD) [147–149].
4. $SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП$, что соответствует наличию тяжелых осложнений выраженной костной резорбции согласно критериям ВОЗ и международного общества по клинической денситометрии (ISCD) [147–149].

рСКФ определялась по формуле СКD-EPI с использованием уровня креатинина в сыворотке крови, возраста и пола пациента.

Снижение рСКФ классифицируется на 5 стадий в зависимости от уровня рСКФ [145]:

1. Высокая или оптимальная (С1 в случае наличия ХБП).
2. Незначительно сниженная (С2 в случае наличия ХБП).
3. Умеренно сниженная (С3а).
4. Существенно сниженная (С3б).
5. Резко сниженная (С4).
6. Терминальная почечная недостаточность (С5).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Inc., США) и на языке программирования Python 3.11 в среде Google Colab. Для построения многомерных моделей использовали библиотеки scikit-learn 1.0.2, catboost и фреймворк машинного обучения для языка Python с открытым исходным кодом – pytorch.

Одномерный статистический анализ

Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q_1; Q_3]$, качественных в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты категориальных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂).

Для выявления критических значений отдельных предикторов использовали ROC-анализ.

Рассчитывали операционные характеристики диагностических тестов – диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного и отрицательного результата (ПЦПР, ПЦОР). Величины представлены в %.

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей рассчитывали методом Клоппера-Пирсона.

Наличие ассоциаций между исходом и изучаемыми препаратами определялось с помощью вычисления относительного риска (ОР) с 95% ДИ. ОР более 1 интерпретировали как повышение риска развития гипокальциемии, менее 1 – снижение.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Многомерный статистический анализ

Для построения моделей выполнялся логистический регрессионный анализ, строились искусственные нейронные сети (ИНС), использовался классификатор случайный лес и градиентный бустинг (CatBoost). Выбор итоговых моделей осуществлялся на основе сопоставления оценок их операционных характеристик: ДЧ, ДС, ПЦПР и ПЦОР. Для валидации полученных моделей использовали разделение исходной выборки на обучающую и тестовую в соотношении 7:3 соответственно. При попадании операционных характеристик тестовой выборки в ДИ оценок операционных характеристик, полученных на обучающей, данная модель считалась прошедшей валидацию.

При построении моделей предварительно был проведен корреляционный анализ с целью выявления статистически значимых сильных корреляций количественных предикторов. Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода корреляции Спирмена. В случае обнаружения статистически значимых сильных корреляций один из коррелирующих предикторов исключали из дальнейшего анализа.

Поскольку в многомерном анализе могут использоваться только полные наблюдения (данные без пропусков) было выполнено заполнение пропусков в количественных и качественных признаках:

- для количественных признаков с долей пропусков не более 10% их заполняли медианами по общей выборке,

- для количественных признаков с долей пропусков 10-20% для заполнения пропусков применяли линейный регрессионный анализ,
- для качественных признаков с долей пропусков не более 10% их заполняли модами по общей выборке,
- пациенты с пропусками в качественных признаках более 10% исключались из анализа.

Для логистического регрессионного анализа и ИНС предварительно проводилось Min-Max масштабирование количественных признаков. Случайный лес и категориальный градиентный бустинг не требуют масштабирования данных.

Для некоторых категориальных признаков было применено быстрое кодирование (one-hot encoding) – метод представления категориальных данных в числовой форме, который широко используется в машинном обучении и анализе данных. Он позволяет перевести значения категорий в бинарный вектор, где каждая категория представляется как 1 или 0.

Масштабирование количественных признаков

Min-Max масштабирование количественных признаков – метод изменения диапазонов значений. Min-Max масштабирование осуществляется по формуле [150]:

$$x_m = \frac{x_i - \min(x)}{\max(x) - \min(x)}, \quad (2)$$

где x_m – новая величина для x_i ,

$\min(x)$ – минимальное значение,

$\max(x)$ – максимальное значение.

В данной работе масштабирование выполнялась с помощью библиотеки scikit-learn 1.0.2 [151].

Логистический регрессионный анализ

Для реализации логистического регрессионного анализа использовали библиотеку scikit-learn 1.0.2.

Логистическая регрессия – это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в исследовании связи между зависимым бинарным признаком и несколькими количественными и/или качественными независимыми признаками [152].

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (3)$$

где $Z = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_i * X_i$,

Z – зависимый бинарный признак,

X_1, \dots, X_i – независимые признаки,

β_0, \dots, β_i – коэффициенты.

Задачей логистического регрессионного анализа является подбор коэффициентов для каждого независимого признака. В результате присваивания значений коэффициентам модель рассчитывает вероятность принадлежности объекта к тому или иному классу. На основании полученных вероятностей рассчитывается значение функции потерь – Logloss, которое отражает, насколько хорошо или плохо выполнена классификация. Задача обучения алгоритма сводится к минимизации значения функции потерь, то есть достижения наиболее точного прогноза путем подбора коэффициентов модели.

Функция Logloss:

$$\text{logloss} = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i * \log(\hat{p}_i) + (1 - y_i) * \log(1 - \hat{p}_i)), \quad (4)$$

где n – количество наблюдений;

y_i – истинная принадлежность наблюдения к классу;

\hat{p}_i – прогнозируемая вероятность принадлежности наблюдения к классу.

Кроме того, для выбора оптимальных коэффициентов и защиты модели от переобучения дополнительно используется регуляризация [150]. В данной работе использовалась регуляризация Elastic-Net.

Elastic-Net – комбинация L_1 и L_2 регуляризаций.

Функция потерь:

$$Loss_Function = logloss + \lambda_2 ||\beta||_2^2 + \lambda_1 ||\beta||_1, \quad (5)$$

где $logloss$ – функция $logloss$;

β – веса параметров;

λ_1 – коэффициент L_1 -регуляризации;

λ_2 – коэффициент L_2 -регуляризации;

$||\beta||_1$ – l_1 -норма весов;

$||\beta||_2$ – l_2 -норма весов.

l_1 -норма:

$$||\beta||_1 = \sum_{i=1}^n |\beta_i| \quad (6)$$

l_2 -норма:

$$||\beta||_2^2 = \sum_{i=1}^n \beta_i^2 \quad (7)$$

Для выбора лучших моделей использовали модуль `GridSearchCV`. Данный модуль содержится в библиотеке `scikit-learn 1.0.2`. Параметры `GridSearchCV` включают словарь с именами настраиваемых в моделях гиперпараметров в качестве ключей и списка возможных их значений, которые необходимо перебрать [151]. При выполнении проверки каждого набора значений гиперпараметров модуль использует кросс-валидацию для тестирования полученной модели [153]. В результате `GridSearchCV` определяет значения гиперпараметров с лучшими метриками. В данной работе оптимизировали метрику `recall` (ДЧ) путем подбора следующих гиперпараметров [151]:

- «C» – обратный коэффициент L_2 -регуляризации;
- «l1_ratio» – коэффициент L_1 -регуляризации;
- «max_iter» – максимальное количество итераций;
- «tol» – критерий останова.

Искусственные нейронные сети

Для реализации искусственных нейронных сетей (ИНС) использовали фреймворк машинного обучения для языка Python с открытым исходным кодом – `pytorch`.

ИНС – это класс методов математического моделирования. Они функционируют по бионическому принципу сети узлов, подобных нейронам. В них поступают множественные входные сигналы (дендриты), на выходе получаем выходной сигнал (аксон). В качестве входных сигналов используют анализируемые предикторы. Выходной сигнал – это отклик. В данной работе строили многослойные персептроны [154].

Многослойный персептрон состоит из входного слоя, одного или нескольких скрытых слоев и одного выходного слоя [155]. На входной слой подаются значения предикторов в виде матрицы. На следующем этапе вычисляется произведение матрицы исходных значений и транспонированной матрицы весов первого скрытого слоя, к полученной матрице прибавляется матрица смещений первого скрытого слоя. После этого значения в матрице подвергаются математической обработке с помощью функции активации. Вычисленная таким образом новая матрица подается на вход следующего скрытого слоя или выходного слоя (в случае наличия одного скрытого слоя в модели). Далее происходят аналогичные вычисления. В результате активируется тот нейрон выходного слоя, значение функции активации которого больше.

В основе обучения ИНС лежат алгоритмы оптимизации функции потерь, то есть минимизация расстояния между прогнозируемым и истинным значениями. В данной работе использовали кросс-энтропийную функцию потерь и алгоритм оптимизации SGD.

SGD (stochastic gradient descent) – стохастический градиентный спуск. На каждом шаге вычисляется функция потерь не для всей выборки, а на небольшой ее части (batch). Веса нейронов обновляются для каждой обучающей выборки. Частые обновления вызывают высокую дисперсию между параметрами, и функция потерь будет колебаться с различными значениями силы, что помогает находить новые и, возможно, лучшие локальные минимумы [155].

ИНС выбиралась на основании метрики recall (ДЧ) на обучающей и тестовой выборке. Изменялось количество слоев, функции активации скрытых слоев (гиперболический тангенс, линейный выпрямитель), количество нейронов в скрытых слоях и количество эпох обучения.

Функция активации гиперболический тангенс:

$$\tanh(x_i) = \frac{e^{x_i} - e^{-x_i}}{e^{x_i} + e^{-x_i}}, \quad (8)$$

где $i = 1, \dots, n$;

e – экспонента, равная 2,718;

x – значение элемента матрицы.

Функция активации линейный выпрямитель:

$$\text{ReLU}(x) = \max(0, x) \quad (9)$$

Для выходного слоя всегда использовалась функция активации softmax:

$$\text{softmax}(x) = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^k e^{z_j}}, \quad (10)$$

где $i = 1, 2$;

e – экспонента, равная 2,718;

z_i – значение элемента матрицы.

Случайный лес

Для реализации алгоритма случайный лес использовали библиотеку scikit-learn 1.0.2.

Случайный лес – это метод, который строит несколько деревьев решений и объединяет их прогнозы [155]. Каждое дерево строится на случайном подмножестве признаков и объектов обучающей выборки, что позволяет уменьшить переобучение и улучшить обобщаемость модели [151]. Метод является разновидностью ансамблевого метода и относится к бэггингу, ключевой идеей которого является параллельное независимое обучение

моделей с последующим усреднением их результатов. Все деревья строятся независимо, согласно следующему алгоритму:

1. Создаются случайные выборки из заданного набора данных. Указывается количество деревьев (N) и глубина (M, количество узлов).
2. Для каждой выборки строится N деревьев решений с выбранной глубиной M. На выходе получают N предсказаний, используя данные деревья.
3. Проводится голосование за каждый полученный прогноз.
4. Предсказание с наибольшим количеством голосов выбирается в качестве окончательного результата.

В данной работе использовался RandomForestClassifier, что соответствует решению задачи классификации с помощью метода случайный лес. Дерево решений состоит из узлов и листьев. Узлы содержат решающие правила и проводят проверку наблюдений на соответствие выбранного атрибута (независимой переменной) обучающего множества. Лист – конечный узел дерева.

В данной задаче классификации в качестве функции потерь использовали индекс Джини, реализованный в библиотеке scikit-learn 1.0.2. Расщепление узла происходит таким образом, чтобы функция потерь в полученных новых узлах была наименьшей. Минимальное значение показателя говорит о хорошей классификационной способности модели.

Индекс Джини:

$$GiniIndex = 1 - \sum_j p_j^2, \quad (11)$$

где p_j - доля класса C_j в узле дерева.

Для выбора лучшей модели использовали модуль GridSearchCV, оптимизирующий метрику recall (ДЧ) путем подбора следующих гиперпараметров [151]:

- «n_estimators» – количество деревьев;
- «max_features» – способ выбора количества признаков для каждого дерева;
- «min_samples_split» – минимальное число наблюдений, при котором выполняется дальнейшее расщепление узла;
- «min_samples_leaf» – минимальное число наблюдений в листьях;
- «max_depth» – максимальная глубина деревьев (количество уровней расщепления).

Категориальный градиентный бустинг

Для реализации категориального градиентного бустинга использовали библиотеку catboost.

Категориальный градиентный бустинг – метод градиентного бустинга, использующий «небрежные» (oblivious) деревья решений, чтобы построить сбалансированное дерево. Отличием данных деревьев-решений от случайного леса заключается в том, что на одном уровне в дереве категориального градиентного бустинга может проверяться только один признак.

Градиентный бустинг относится к ансамблевым методам машинного обучения. В градиентном бустинге прогнозы делаются на основе ансамбля слабых обучающих алгоритмов, последовательно создающихся деревьев решений. Каждое дерево может дать хорошие прогнозы только для части данных, и таким образом для итеративного улучшения качества добавляется все большее количество деревьев [153]. Так, категориальный градиентный бустинг работает путем последовательного добавления деревьев решений в ансамбль. Результаты предыдущего дерева используются для улучшения последующего. Алгоритм обучает дерево, в котором каждому наблюдению присваивается вес. После оценки дерева увеличиваются веса тех наблюдений, которые сложно классифицировать, и уменьшаются веса тех, которые легко классифицировать. Следующее дерево опирается на эти скорректированные веса. Затем подсчитывается ошибка этой модели и создается следующее

дерево для выдачи новых предсказаний. В листьях дерева, построенного на основе градиентного бустинга для задачи бинарной классификации, представлены значения «RawFormulaVal». «RawFormulaVal» – это число, полученное в результате применения модели [156]. Результатом ансамбля является сумма «RawFormulaVal» для наблюдения в листьях каждого дерева. Таким образом, в случае бинарной классификации прогнозируемый класс объектов равен 1, если сумма прогнозов всех деревьев больше 0. Вероятность принадлежности к классу 1 можно рассчитать по формуле:

$$\frac{e^{RawFormulaVal}}{1 + e^{RawFormulaVal}} \quad (12)$$

В задаче классификации категориального градиентного бустинга в качестве функции потерь используется функция Logloss. Минимизация функции осуществляется с помощью уникального запатентованного алгоритма градиентного спуска.

Для выбора лучшей модели использовали модуль GridSearchCV, оптимизирующий метрику recall (ДЧ) путем подбора следующих гиперпараметров;

- «iterations» – количество построенных деревьев;
- «depth» – глубина дерева;
- «learning_rate» – шаг градиентного спуска.

Программная реализация

Программная реализация разработанных моделей состояла из двух частей: клиентская и серверная часть. Клиентская часть была выполнена на языке программирования JavaScript с использованием фреймворка React. Серверная часть – на Python с использованием фреймворка Flask. Обработка данных с помощью разработанной модели происходит на сервере.

Программная реализация была выполнена Мартыновой Полиной Владимировной (аналитик данных Отдела цифровой трансформации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) и Скворцовым Кириллом

Сергеевичем (программист Отдела цифровой трансформации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Ассоциации предоперационной медикаментозной терапии ПГПТ с развитием гипокальциемии после ПТЭ

В настоящее время нет однозначных данных о влиянии предоперационной лекарственной терапии на развитие послеоперационной гипокальциемии. В связи с этим был проведен анализ наличия ассоциаций четырех групп препаратов, применяемых на дооперационном этапе при ПГПТ для подготовки к ПТЭ, с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

3.1.1. Ассоциация предоперационного приема колекальциферола с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 117 пациентов, из них 21 (18%) пациент принимал колекальциферол минимум в течение одной недели перед операцией (доза определялась исходным уровнем витамина D). Медиана возраста составила 58 лет [49; 65]. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 62 из 117 пациентов (53%).

Группы пациентов, получавшие и не получавшие колекальциферол, статистически значимо не различались по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (таблица 1). Таким образом, группы сопоставимы.

Таблица 1. Сравнительный анализ групп пациентов, принимающих и не принимающих колекальциферол

Параметры		Группа пациентов, получающих колекальциферол (n=21)		Группа пациентов, не получающих медикаментозную терапию (n=96)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	21	0 (0%)	96	7 (7%)	0,349 ¹
Возраст, годы		21	62 [50; 65]	96	57 [47; 65]	0,288 ²
Гипокальциемия		21	2 (10%)	96	60 (63%)	<0,001 ¹
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>						
ПТГ, пг/мл		21	123 [110; 161]	96	149 [117; 247]	0,031 ²
Кальций общий, ммоль/л		21	2,74 [2,61; 2,82]	96	2,75 [2,65; 2,85]	0,432 ²
Фосфор, ммоль/л		17	0,97 [0,85; 1,01]	91	0,87 [0,76; 0,96]	0,019 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
ЩФ, ед/л		19	98 [78; 109]	88	109 [82; 224]	0,083 ²
ОК, нг/мл		18	50,9 [37,9; 74,4]	79	47,3 [31,5; 74,3]	0,967 ²
СТХ, нг/мл		20	0,88 [0,58; 1,39]	85	0,93 [0,65; 1,29]	0,571 ²
25(ОН)D, нг/мл		21	14,00 [10,50; 18,29]	96	12,44 [9,54; 16,05]	0,120 ²
Снижение МПК	SD (Т-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0	21	4 (19%)	90	24 (27%)	0,133 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) ≥ -2,5		2 (10%)		11 (12%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		7 (33%)		42 (47%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		8 (38%)		13 (14%)	

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/11=0,005$

¹ ТКФ₂

² U-тест

При анализе ассоциаций предоперационного приема нативной формы витамина D и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде была получена статистически значимая отрицательная связь (OR=0,15, 95%

ДИ (0,03; 0,51)). Таким образом, прием колекальциферола снижает риск послеоперационной гипокальциемии в 2-33 раза (рисунок 7).

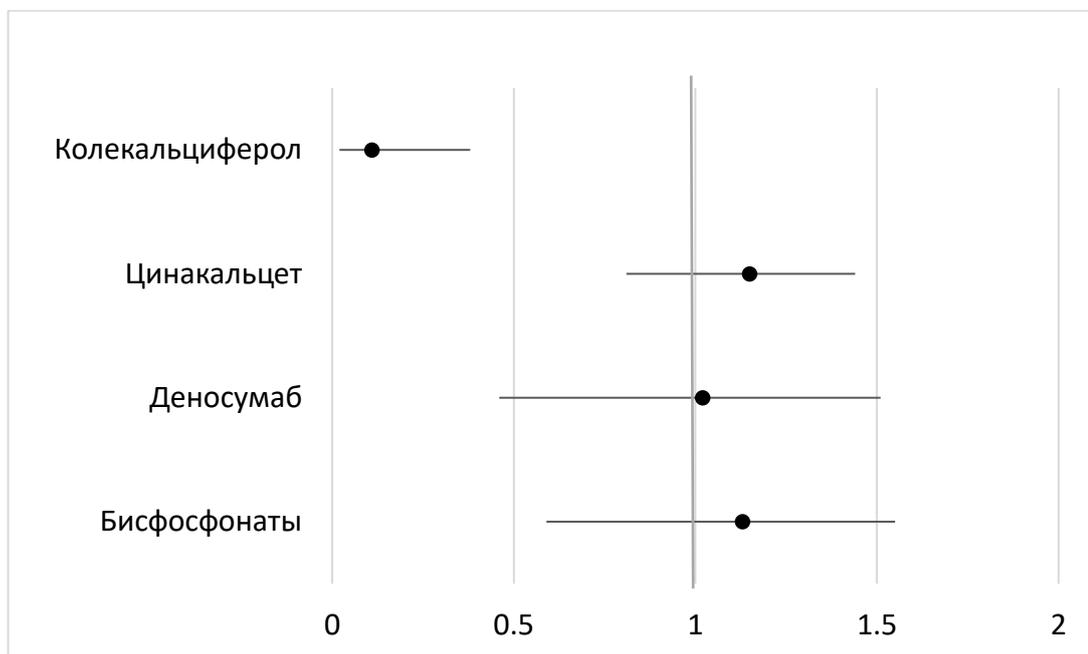


Рисунок 7 – ОР развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ в зависимости от предоперационного приема колекальциферола (n=117), цинакальцета (n=115), деносумаба (n=267) и бисфосфонатов (n=267)

3.1.2. Ассоциация предоперационного приема цинакальцета с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 115 пациентов, из них 28 (24%) пациентов принимали хотя бы 1 дозу (30-60 мг) цинакальцета накануне операции по поводу ПГПТ, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции. Медиана возраста составила 54 года [44; 63]. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 78 из 115 пациентов (68%).

Группы пациентов, получавшие и не получавшие цинакальцет, статистически значимо не различались по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (таблица 2). Таким образом, группы сопоставимы.

Таблица 2. Сравнительный анализ групп пациентов, принимающих и не принимающих цинакальцет

Параметры		Группа пациентов, получающих цинакальцет (n=28)		Группа пациентов, не получающих медикаментозную терапию (n=87)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	28	6 (21%)	87	13 (15%)	0,399 ¹
Возраст, годы		28	56 [47; 65]	87	54 [44; 63]	0,584 ²
Гипокальциемия		28	21 (75%)	87	57 (66%)	0,486 ¹
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>						
ПТГ, пг/мл		28	555 [313; 730]	87	404 [254; 849]	0,686 ²
Кальций общий, ммоль/л		28	3,27 [3,20; 3,37]	87	3,17 [3,05; 3,38]	0,077 ²
Фосфор, ммоль/л		25	0,78 [0,69; 0,92]	82	0,76 [0,66; 0,90]	0,361 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
ЩФ, ед/л		23	172 [114; 244]	79	220 [116; 532]	0,110 ²
ОК, нг/мл		22	150,0 [80,1; 300,0]	75	112,8 [64,0; 223,9]	0,202 ²
СТХ, нг/мл		22	1,99 [1,34; 3,09]	74	1,57 [1,11; 2,50]	0,194 ²
25(ОН)D, нг/мл		16	17,25 [13,95; 23,12]	59	12,90 [6,90; 20,00]	0,040 ²
Снижение МПК	SD (Т-кр.) \geq -1,0 / SD (Z-кр.) \geq -2,0	26	4 (15%)	85	7 (8%)	0,488 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) \geq -2,5		3 (12%)		9 (11%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		10 (38%)		45 (53%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		9 (35%)		24 (28%)	

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/11=0,005$

¹ ТКФ₂

² U-тест

При анализе ассоциаций предоперационного приема цинакальцета и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не обнаружена (OR=1,15, 95% ДИ (0,81; 1,44)) (рисунок 7).

3.1.3. Ассоциация предоперационного приема деносумаба с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 267 пациентов, из них 14 (5%) пациентов получили хотя бы 1 инъекцию деносумаба не ранее чем за полгода до операции по поводу ПГПТ. Медиана возраста составила 59 лет [52; 66]. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 150 (56%) пациентов.

Группы пациентов, получавшие и не получавшие инъекции деносумаба, статистически значимо не различались по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (таблица 3). Таким образом, группы сопоставимы.

Таблица 3. Сравнительный анализ групп пациентов, принимающих и не принимающих деносумаб

Параметры		Группа пациентов, получающих деносумаб (n=14)		Группа пациентов, не получающих медикаментозную терапию (n=253)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	14	1 (7%)	253	20 (7,9%)	1,000 ¹
Возраст, годы		14	66 [46; 69]	253	59 [53; 65]	0,173 ²
Гипокальциемия		14	9 (64%)	253	141 (56%)	0,591 ¹
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>						
ПТГ, пг/мл		12	291,4 [169,7; 444,3]	250	211,9 [134,0; 373,4]	0,310 ²
Кальций общий, ммоль/л		11	3,00 [2,74 3,89]	249	2,86 [2,70; 3,02]	0,066 ²
Фосфор, ммоль/л		5	0,65 [0,63; 0,70]	234	0,85 [0,72; 0,96]	0,014 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
ЩФ, ед/л		12	154 [93; 401]	225	149 [95; 286]	0,924 ²
ОК, нг/мл		14	109,1 [38,0; 300,0]	210	61,3 [38,3; 110,4]	0,217 ²
СТХ, нг/мл		14	0,58 [0,43; 1,62]	219	1,10 [0,70; 1,69]	0,181 ²
25(OH)D, нг/мл		10	19,0 [8,2; 25,0]	170	16,5 [10,5; 24,1]	0,875 ²
Снижение МПК	-1,0 > SD (Т-кр.) ≥ -2,5	14	0 (0%)	253	47 (18,6%)	0,179 ¹
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		11 (79%)		150 (59,3%)	

	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		3 (21%)		56 (22,1%)	
--	--	--	---------	--	------------	--

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/11=0,005$

¹ ТКФ₂

² U-тест

При анализе ассоциаций инъекций деносумаба перед ПТЭ и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не выявлена (OR=1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)) (рисунок 7).

3.1.4. Ассоциация предоперационного приема бисфосфонатов с развитием гипокальциемии после ПТЭ

Согласно критериям включения и исключения, в анализируемую группу было включено 267 пациентов, из них 14 (5%) принимали бисфосфонаты перед ПТЭ. Медиана возраста составила 59 лет [53; 65]. Гипокальциемия после ПТЭ развилась у 150 (56%) пациентов.

Группы пациентов, получавшие и не получавшие бисфосфонаты, статистически значимо не различались по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (таблица 4). Таким образом, группы сопоставимы.

Таблица 4. Сравнительный анализ групп пациентов, принимающих и не принимающих бисфосфонаты

Параметры		Группа пациентов, получающие бисфосфонаты (n=14)		Группа пациентов, не получающих медикаментозную терапию (n=253)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	14	0 (0%)	253	20 (7,9%)	0,609 ¹
Возраст, годы		14	61 [57; 63]	253	59 [53; 65]	0,159 ²
Гипокальциемия		14	9 (64%)	206	141 (56%)	0,742 ¹
<i>Не модифицированные лабораторные показатели</i>						
ПТГ, пг/мл		12	157,8 [116,4; 250,9]	250	211,9 [134,0; 373,4]	0,238 ²
Кальций общий, ммоль/л		12	2,76 [2,65; 2,79]	249	2,86 [2,70; 3,02]	0,071 ²
Фосфор, ммоль/л		6	0,84 [0,78; 0,90]	234	0,85 [0,72; 0,96]	0,951 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
ЩФ, ед/л		12	102 [80; 134]	225	149 [95; 286]	0,059 ²
ОК, нг/мл		7	42,0 [29,6; 58,5]	210	61,3 [38,3; 110,4]	0,215 ²
СТХ, нг/мл		7	0,94 [0,30; 1,11]	219	1,10 [0,70; 1,69]	0,125 ²
25(ОН)D, нг/мл		9	13,00 [12,30; 19,04]	170	16,45 [10,46; 24,10]	0,897 ²
Снижение МПК	-1,0 > SD (Т-кр.) ≥ -2,5	14	2 (14%)	253	47 (18,6%)	0,591 ¹
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		10 (71%)		150 (59,3%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		2 (14%)		56 (22,1%)	

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/11=0,005$

T-кр. – T-критерий

Z-кр. – Z-критерий

¹ ТКФ₂

² U-тест

При анализе ассоциаций приема бисфосфонатов перед ПТЭ и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде статистически значимая связь не выявлена (OR=1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)) (рисунок 7).

Прием нативной формы витамина D (колекальциферол) в течение 1 недели – 2 месяцев перед паратиреоидэктомией в дозах согласно

потребности в насыщении витамином D позволяет снизить риск развития гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии в 7 раз ($OR=0,15$, 95% ДИ (0,03; 0,51)) у пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D и сывороточной концентрацией общего кальция менее 3 ммоль/л.

Прием цинакальцета, деносумаба и бисфосфонатов не ассоциированы с развитием гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии: данная терапия не увеличивает и не снижает риск развития гипокальциемии у пациентов с сывороточной концентрацией общего кальция 3 ммоль/л и выше или снижением минеральной плотности костей (SD (Т-кр.) < -2,5, SD (Z-кр.) < -2).

3.2. Прогнозирование гипокальциемии после ПТЭ

Следующим этапом являлось прогнозирование развития гипокальциемии с учетом совокупности данных лабораторного и инструментального обследования пациента и принимаемых препаратов как в моно-, так и в составе комбинированной терапии на дооперационном этапе по поводу ПГПТ.

Перед поиском формальных способов прогнозирования гипокальциемии мы оценили текущий уровень такого прогнозирования врачами в рутинной клинической практике. В оценке участвовали 4 врача – сотрудники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», имеющие следующие квалификации:

- 1) врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена;
- 2) врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена;
- 3) врач-эндокринолог отделения нейроэндокринологии;
- 4) врач-эндокринолог, сотрудник Национального центра персонализированной медицины.

Врачам были предоставлены данные о 101 случайно отобранном пациенте, подвергшемся ПТЭ. Пациенты были распределены между врачами случайным образом: пациентам были присвоены случайные номера в Excel с помощью формулы «=СЛЧИС()», затем строки были отсортированы по возрастанию номеров и разделены на 4 части: первая часть содержала первые последовательные 25 чисел, вторая – следующие последовательные 25, третья – следующие последовательные 25, четвертая – 26 последних чисел.

Врачам были предоставлены следующие деперсонифицированные данные о пациентах:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции.
3. ПТГ.
4. Кальций общий.
5. Фосфор.
6. ЩФ.
7. ОК.
8. Снижение МПК .
9. 25(ОН)D.
10. Колекальциферол.
11. Бисфосфонаты.
12. Деносумаб.
13. Цинакальцет.

Результаты врачебного прогнозирования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Матрица классификации, отражающая прогнозы врачей-эндокринологов и соответствующие истинные значения в отношении развития гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (n=101)

		Са крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Прогноз врачей	Гипокальциемия	34	13	ПЦПР=72,3%
	Нет гипокальциемии	20	34	ПЦОР=63,0%
		ДЧ=63,0%	ДС=72,3%	

Таким образом, врачебное прогнозирование обладает невысокой точностью.

3.2.1. Характеристика пациентов и оценка прогностических способностей отдельных показателей

Были проанализированы данные 478 пациентов с диагнозом ПГПТ, которым была выполнена радикальная ПТЭ с 1993 по 2010 гг. (26% пациентов) и с 2018 по 2020 гг. (78% пациентов).

Так как почти четверть наблюдений была получена из архивных данных и относилась к периоду десятилетней давности, был проведен анализ исторического смещения (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительный анализ групп пациентов, прошедших лечение в 2018-2020 гг. и в 1993-2010 гг., по предоперационным показателям

Параметр		Группа, прошедшее лечение в 1993-2010 гг. (n=124)		Группа, прошедшее лечение в 2018-2020 гг. (n=354)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол		124	16 (12,9%)	354	30 (8,5%)	0,159 ¹
Возраст, годы		124	57 [47; 63]	354	58 [51; 65]	0,086 ²
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>						
ПТГ, пг/мл		124	255,2 [149,2; 455,2]	339	164,9 [122,9; 315,1]	<0,001 ²
Кальций общий, ммоль/л		124	2,90 [2,72; 3,07]	333	2,83 [2,70; 3,03]	0,231 ²
Кальций ионизированный, ммоль/л		111	1,34 [1,25; 1,47]	271	1,34 [1,29; 1,46]	0,548 ²
Фосфор, ммоль/л		121	0,80 [0,70; 0,96]	287	0,86 [0,75; 0,97]	0,093 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
ЩФ, ед/л		116	279,0 [209,5; 462,5]	307	100,0 [77,0; 139,0]	<0,001 ²
ОК, нг/мл		119	63,0 [41,0; 124,8]	270	50,0 [34,3; 105,1]	0,059 ²
СТХ, нг/мл		118	1,10 [0,80; 1,80]	284	0,96 [0,59; 1,53]	0,080 ²
25(OH)D, нг/мл		82	13,2 [7,7; 21,1]	253	18,0 [12,2; 25,9]	<0,001 ²
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) \geq -1,0 / SD (Z-кр.) \geq -2,0	120	16 (13,3%)	334	52 (15,6%)	0,669 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) \geq -2,5		14 (11,7%)		50 (15,0%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		65 (54,2%)		160 (47,9%)	

	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		25 (20,8%)		72 (21,6%)	
<i>Предоперационная терапия</i>						
Колекальциферол ¹	121	2 (1,7%)	353	73 (20,7%)	<0,001 ¹	
Бисфосфонаты ¹	121	0 (0%)	353	24 (6,8%)	0,001 ¹	
Деносумаб ¹	121	0 (0%)	353	31 (8,8%)	0,001 ¹	
Цинакальцет ¹	121	0 (0%)	353	57 (16,1%)	<0,001 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 ТКФ₂

² U-тест

Таким образом, группы статистически значимо различались по частоте предоперационной лекарственной терапии ПГПТ, сывороточной концентрации ПТГ, ЩФ и 25(ОН)D, что, возможно, связано с отсутствием практики предоперационного назначения антирезорбтивной терапии и кальцимитетиков. Дата регистрации цинакальцета в РФ – 2008 год, деносумаба – 2011 год, алендроновая кислота – 2005 год, ибандроновая кислота – 2006 год, золедроновая кислота – 2010 год. Также проблеме дефицита витамина D стали уделять большее внимание только в последнее время.

Среди 478 пациентов было 46 (10%) мужчин и 432 (90%) женщины. Медиана возраста на момент операции 58 лет [50; 65]. Послеоперационная гипокальциемия развилась у 256 (54%, 95% ДИ (49%; 58%)) пациентов.

Лекарственную терапию непосредственно перед операцией не получали 321 (68%, 95% ДИ (63%; 72%)) человек. У 4 нет данных по принимаемой терапии. Частоты приема препаратов (колекальциферол, бисфосфонаты, деносумаб, цинакальцет) представлены в таблице 7.

Таблица 7. Частоты приема лекарственной терапии пациентами с ПГПТ перед ПТЭ

Лекарственная терапия	Пациенты (n=478)
Без терапии	321 (68%)
Нет информации	4 (0,8%)
<i>Монотерапия</i>	
Колекальциферол	51 (11%)
Бисфосфонаты	14 (3%)
Деносуаб	17 (4%)
Цинакальцет	38 (8%)
<i>Комбинированный прием препаратов</i>	
Колекальциферол + Бисфосфонаты	8 (2%)
Колекальциферол + Деносуаб	6 (1%)
Колекальциферол + Цинакальцет	9 (2%)
Колекальциферол + Деносуаб + Цинакальцет	1 (0,2%)
Бисфосфонаты + Цинакальцет	2 (0,4%)
Деносуаб + Цинакальцет	7 (1%)

Так как бисфосфонаты, деносуаб и цинакальцет оказывают влияние на фосфорно-кальцевый обмен [23], в статистический анализ были включены предоперационные не модифицированные лабораторные показатели крови:

- ПТГ,
- кальций общий,
- кальций ионизированный,
- фосфор.

В патогенезе развития послеоперационной гипокальциемии одну из ключевых ролей играет состояние костной ткани, поэтому показатели, отражающие состояние костей, учитывались непосредственно перед ПТЭ [6]:

- ЩФ,
- ОК,
- СТХ,
- снижение МПК.

Кроме того, непосредственно перед операцией учитывалась сывороточная концентрация 25(ОН)D.

Характеристика выборки пациентов по данным 9 показателям представлена в таблице 8. Лабораторные показатели были разделены на 2 группы: немодифицированные (до приема медикаментозной терапии) и потенциально модифицированные лекарственными препаратами.

Таблица 8. Характеристика пациентов с ПГПТ, которым была выполнена ПТЭ

Показатель		Пациенты (n=478)	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>			
ПТГ, пг/мл		463	193,3 [127,0; 355,9]
Кальций общий, ммоль/л		457	2,85 [2,70; 3,05]
Кальций ионизированный, ммоль/л		382	1,33 [1,26; 1,42]
Фосфор, ммоль/л		408	0,84 [0,74; 0,97]
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>			
ЩФ, ед/л		423	124,0 [85,0; 229,6]
ОК, нг/мл		389	54,3 [35,9; 107,9]
СТХ, нг/мл		402	1,01 [0,61; 1,55]
25(ОН)D, нг/мл		335	17,4 [11,0; 24,7]
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) \geq -1,0 / SD (Z-кр.) \geq -2,0	454	68 (15%)
	-1,0 > SD (Т-кр.) \geq -2,5		64 (14%)
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		225 (50%)
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		97 (21%)

С целью выявления закономерностей развития послеоперационной гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ при ПГПТ было проведено сравнение групп пациентов, у которых развилась и не развилась гипокальциемия. Результат сравнения представлен в таблице 9.

Таблица 9. Сравнение показателей в группах пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее

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
Возраст, годы		256	57 [47; 64]	222	59 [52; 66]	0,016 ²
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0	243	37 (15%)	211	31 (15%)	<0,001 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) ≥ -2,5		21 (9%)		43 (20%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		120 (49%)		105 (50%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		65 (27%)		32 (15%)	
Нет терапии		255	183 (72%)	219	138 (63%)	0,049 ¹
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
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>						
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]	0,002 ²
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>						
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]	158	19,1 [12,3; 30,0]	<0,001 ²

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

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/16=0,003$

¹ ТКФ₂

² U-тест

С учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,003$) выявлены различия групп по всем анализируемым показателям фосфорно-кальциевого обмена и биохимическим маркерам метаболизма костной ткани, кроме СТХ и ионизированного кальция. В группе пациентов с послеоперационной гипокальциемией статистически значимо выше ЩФ и ОК, что говорит о более выраженном нарушении костного ремоделирования с преобладанием резорбции в данной группе пациентов. Дооперационный ПТГ также повышен в группе пациентов с гипокальциемией, это влечет за собой более выраженную активацию остеокластов и повышение в крови кальция, что мы и наблюдаем. Так как метаболизм фосфора отрицательно ассоциирован с обменом кальция, то в группе пациентов с гипокальциемией наблюдаются более низкие предоперационные значения фосфора в крови. Таким образом, пациенты с развитием послеоперационной гипокальциемии исходно были с более тяжелым течением ПГПТ, и это обуславливает большую мощь оттока кальция в кости в послеоперационном периоде.

В группе пациентов без гипокальциемии статистически значимо чаще больные принимали колекальциферол (25% vs. 8%, $p<0,001$, ТКФ₂), также наблюдалась статистическая тенденция к меньшей частоте приема цинакальцета (8% vs. 15%, $p=0,023$, ТКФ₂). Получены различия частот снижения МПК.

С помощью ROC-анализа определим информативность количественных признаков, показавших статистически значимые различия между группами (таблица 10).

Таблица 10. Информативность признаков в отношении прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ, оцененная с помощью ROC-анализа

Признаки	AUC, 95% ДИ
ПТГ (n=463)	0,610 (0,559; 0,661)
Кальций общий (n=457)	0,603 (0,551; 0,655)
Фосфор (n=408)	0,588 (0,532; 0,643)
ЩФ (n=423)	0,594 (0,540; 0,648)
ОК (n=389)	0,598 (0,542; 0,654)
25(ОН)D (n=335)	0,614 (0,554; 0,675)

Для отсутствия приема колекальциферола и наличия тяжелого остеопороза были рассчитаны операционные характеристики по данным таблицы 9 с целью определения информативности в отношении прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (таблица 11).

Таблица 11. Операционные характеристики показателей – отсутствие приема колекальциферола и наличие тяжелого остеопороза в отношении прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ

Признаки	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Наличие тяжелого остеопороза	26,7 (23,1; 30,1)	84,8 (80,6; 88,7)	67,0 (57,8; 75,3)	50,1 (47,6; 52,4)
Отсутствие приема колекальциферола	92,2 (89,0; 94,8)	25,1 (21,4; 28,2)	58,9 (56,9; 60,6)	73,3 (62,6; 82,2)

Согласно значениям AUC, количественные признаки показали невысокую прогностическую способность. Для категориальных признаков были получены неудовлетворительные ДЧ для наличия тяжелого остеопороза и ДС для отсутствия приема колекальциферола.

3.2.2. Модели для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ

3.2.2.1. Предобработка данных

С целью улучшения качества прогнозирования развития гипокальциемии использовали методы многомерного математического

моделирования: логистический регрессионный анализ, ИНС, классификатор случайный лес и категориальный градиентный бустинг.

Для построения многомерных моделей выполнили предобработку данных. Предобработка данных выполнялась в связи с наличием пропусков в данных. Количество и доли пропусков в количественных данных в общей выборке 478 пациентов были следующими:

- 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(ОН)D – 143 (30%).

Предобработка включала:

- 1) заполнение пропусков в количественных и качественных данных;
- 2) исключение признаков, по которым выполнить заполнение пропусков не удалось;
- 3) исключение пациентов с отсутствующими данными по приему терапии.

Пропуски в данных по степени 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 10-20% (ЩФ, фосфор, СТХ, ОК) применялся линейный регрессионный анализ.

Маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОК, СТХ) косвенно отражают МПК. Таким образом, ЩФ, ОК и СТХ взаимосвязаны между собой. 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):

$$x_{\text{ОК}} = 0,135 * x_{\text{ЩФ}} + 60,163 \quad (13)$$

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

$$x_{\text{ЩФ}} = 1,903 * x_{\text{ОК}} + 54,316 \quad (14)$$

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. Ионизированный кальций был также исключен из дальнейшего анализа в связи с большим количеством пропусков.

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):

$$x_P = -0,202 * x_{Ca \text{ общ.}} + 1,453 \quad (15)$$

Таким образом, с помощью полученных моделей заполнены значения ОК, ЩФ и фосфора.

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 неразвитии послеоперационной гипокальциемии.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям (таблица 12).

Таблица 12. Сравнение групп до и после заполнения пропусков

Параметр	До заполнения пропусков (n=463)		После заполнения пропусков (n=334)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
ПТГ, пг/мл	463	193,3 [127,0; 355,9]	334	169,3 [122,6; 330,5]	0,220 ²
Кальций общий, ммоль/л	457	2,85 [2,70; 3,03]	334	2,85 [2,70; 3,02]	0,892 ²
Фосфор, ммоль/л	408	0,84 [0,74; 0,97]	334	0,85 [0,76; 0,95]	0,728 ²
ЩФ, ед/л	423	124,0 [85,0; 229,6]	334	126,1 [87,8; 220,0]	0,857 ²

ОК, нг/мл		389	54,3 [35,9; 107,9]	334	62,4 [37,4; 89,5]	0,981 ²
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) \geq -1,0 / SD (Z-кр.) \geq -2,0	454	68 (15%)	334	54 (16%)	0,958 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) \geq - 2,5		64 (14%)		47 (14%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		225 (50%)		160 (48%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		97 (21%)		73 (22%)	

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$

¹ ТКФ₂

² U-тест

После предобработки данных размер выборки составил 334 пациента (70% от исходного объема). Характеристика полученной группы пациентов представлена в таблице 13.

Таблица 13. 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]
<i>Немодифицированные лабораторные показатели</i>		
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]
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели</i>		
ЩФ, Ед/л		126,1 [87,8; 220,0]
ОК, нг/мл		62,36 [37,41; 89,53]
25(ОН)D, нг/мл		17,2 [11,0; 23,8]

Степень снижения МПК	$SD (T\text{-кр.}) \geq -1,0 /$ $SD (Z\text{-кр.}) \geq -2,0$	54 (16%)
	$-1,0 > SD (T\text{-кр.}) \geq -$ $2,5$	47 (14%)
	$SD (T\text{-кр.}) < -2,5 /$ $SD (Z\text{-кр.}) < -2,0$	160 (48%)
	$SD (T\text{-кр.}) < -2,5 +$ НЭП / $SD (Z\text{-кр.}) < -2,0 +$ НЭП	73 (22%)
<i>Предоперационная терапия</i>		
Колекальциферол		69 (21%)
Бисфосфонаты		17 (5%)
Деносумаб		24 (7%)
Цинакальцет		35 (10%)

Далее эта выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 ($n=233$ и $n=101$). Выборки включали 123 (53%) и 54 (53%) случаев гипокальциемии соответственно.

Анализируемые предикторы:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции.
3. ПТГ.
4. Кальций общий.
5. Фосфор.
6. ЩФ.
7. ОК.
8. Снижение МПК .
9. 25(OH)D.
- 10.Колекальциферол.
- 11.Бисфосфонаты.
- 12.Деносумаб.
- 13.Цинакальцет.

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

Предварительно для анализируемых переменных был проведен корреляционный анализ. Сильных статистически значимых корреляций, а также сильных корреляций на уровне статистических тенденций не выявлено (таблица 14).

Таблица 14. Корреляционный анализ количественных предикторов (n=334)

Признаки	Возраст	ПТГ	Кальций общий	Фосфор	ЩФ	ОК	25(ОН)D
Возраст	1,00	0,01	-0,05	0,00	-0,13	-0,08	0,03
ПТГ	0,01	1,00	0,60	-0,38	0,51	0,61	-0,29
Кальций общий	-0,05	0,60	1,00	-0,34	0,34	0,49	-0,15
Фосфор	0,00	-0,38	-0,34	1,00	-0,10	-0,18	0,10
ЩФ	-0,13	0,51	0,34	-0,10	1,00	0,56	-0,24
ОК	-0,08	0,61	0,49	-0,18	0,56	1,00	-0,27
25(ОН)D	0,03	-0,29	-0,15	0,10	-0,24	-0,27	1,00

Статистически значимые корреляции и корреляции на уровне статистических тенденций выделены жирным шрифтом.

3.2.2.2. Логистический регрессионный анализ

Был выполнен логистический регрессионный анализ с поочередным включением вышеперечисленных предикторов (n=334). Использован набор из 35 предикторов. В качестве бинарного отклика – развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (в формате да/нет).

Модель обучали с различными коэффициентами регуляризации, максимальным количеством итераций и значениями критерия останова алгоритма оптимизации. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 1056 моделей с различными параметрами:

- Коэффициент L_1 регуляризации: $[0:1]$ с шагом 0,1;
- Обратный коэффициент L_2 регуляризации: 0,0005, 0,005, 0,05, 0,1;

- Максимальное количество итераций: 50, 60, 70, 80, 90, 100;
- Значения критерия останова алгоритма оптимизации: 0,0005, 0,005, 0,05, 0,1.

В результате была получена модель со следующими характеристиками: тип регуляризации – эластичная сеть, коэффициент L_1 регуляризации – 0,1, обратный коэффициент L_2 регуляризации – 1,5, максимальное число итераций – 60, критерий останова – 0,005:

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (16)$$

$$z = 0,189 + 0,025 * x_{\text{Пол}} - 0,493 * x_{\text{Возраст}} - 0,578 * x_{\text{ПТГ}} - 0,692 * x_{\text{Са общ.}} - 0,042 * x_{\text{р}} + 0,635 * x_{\text{ЩФ}} + 0,332 * x_{\text{ОК}} - 1,578 * x_{25(OH)D} + 0,197 * x_{SD (T-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0} - 1,407 * x_{\text{Колекальциферол до ПТЭ}} + 0,00001 * x_{\text{Бисфосфонаты до ПТЭ}} + 0,607 * x_{\text{Деносуаб до ПТЭ}} + 0,911 * x_{\text{Цинакальцет до ПТЭ}}$$

Матрица классификации представлена в таблице 15.

Таблица 15. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ (n=177) и без нее (n=157) с помощью логистической регрессионной модели

		Са крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	97	46	ПЦПР(%)=67,8 (59,8; 74,9)
	Не прогнозируется гипокальциемия	26	64	ПЦОР(%)=71,1 (61,0; 79,5)
		ДЧ(%)=78,9 (70,8; 85,1)	ДС(%)=58,2 (48,8; 67,0)	
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	36	15	ПЦПР(%)=70,6
	Не прогнозируется гипокальциемия	18	32	ПЦОР(%)=64,0
		ДЧ(%)=66,7	ДС(%)=68,1	

Операционные характеристики модели представлены в таблице 15. Таким образом, модель прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с вероятностью от 60 до 75% и исключает ее с вероятностью от 61 до 80%.

3.2.2.3. Искусственная нейронная сеть

В поисках лучших моделей далее были предприняты попытки построения ИНС. Использован тот же набор 13 предикторов.

Строились ИНС различных топологий. Наилучшие результаты были получены на модели четырехслойного персептрона, содержащего 13 нейронов во входном слое, 64 нейрона в первом скрытом слое, 16 нейронов во втором скрытом слое, 2 нейрона в выходном слое, функция оптимизации – линейный выпрямитель ReLU для нейронов скрытого слоя и softmax для нейронов выходного слоя. Количественные данные предварительно стандартизируются. Матрица классификации представлена в таблице 16.

Таблица 16. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ (n=177) и без нее (n=157) с помощью ИНС

		Са крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	91	44	ПЦПР(%)=67,4 (59,1; 74,7)
	Не прогнозируется гипокальциемия	32	66	ПЦОР(%)=67,3 (57,6; 75,8)
		ДЧ(%)=74,0 (65,6; 80,9)	ДС(%)=60,0 (50,7; 68,7)	
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	39	20	ПЦПР(%)=66,1
	Не прогнозируется гипокальциемия	15	27	ПЦОР(%)=64,3
		ДЧ(%)=72,2	ДС(%)=57,4	

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 67%, на тестовой – 65%. Операционные характеристики модели, построенной на основе ИНС на обучающей выборке, приведены в таблице 16. 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 ППТ после ПТЭ с вероятностью от 62 до 73% и исключает ее с вероятностью от 60 до 75%.

3.2.2.4. Классификатор случайный лес

Далее в поиске лучшей модели был использован метод случайный лес. Использовали тот же набор 13 предикторов. В качестве бинарного отклика – развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после радикальной ПТЭ (в формате да/нет). Модель обучали на различном количестве деревьев различной глубины. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 600 000 деревьев с различными параметрами:

- Количество деревьев-решений в лесу: [1:1000] с шагом 1;
- Максимальная глубина дерева: [1:6] с шагом 1;
- Минимальное количество выборок, необходимое для разделения внутреннего узла: [1:10] с шагом 1;
- Минимальное количество выборок, необходимое для конечного узла: [1:10] с шагом 1.

В итоге лучший результат получен на модели с 16 деревьями решений глубины 3. В модели использованы все 13 предикторов:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции.
3. ПТГ.

4. Кальций общий.
5. Фосфор.
6. ЩФ.
7. ОК.
8. Степень снижения МПК.
9. 25(ОН)D.
10. Колекальциферол.
11. Бисфосфонаты.
12. Деносумаб.
13. Цинакальцет.

Матрица классификации представлена в таблице 17.

Таблица 17. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ (n=177) и без нее (n=157) и без нее с помощью классификатора случайный лес

		Са крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	99	28	ПЦПР(%)=78,0 (70,0; 84,3)
	Не прогнозируется гипокальциемия	24	82	ПЦОР(%)=77,4 (68,5; 84,3)
		ДЧ(%)=80,5 (72,6; 86,5)	ДС(%)=74,5 (65,7; 81,8)	
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	42	16	ПЦПР(%)=72,4
	Не прогнозируется гипокальциемия	12	31	ПЦОР(%)=72,1
		ДЧ(%)=77,8	ДС(%)=66,0	

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 78%, на тестовой – 72%. Операционные характеристики модели приведены в таблице 17. 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 ППТ после ПТЭ с вероятностью от 66 до 76% и исключает ее с вероятностью от 67 до 81%.

3.2.2.5. Категориальный градиентный бустинг

Следующим этапом являлось построение математической модели на основе ансамблевого метода категориального градиентного бустинга. Использовали тот же набор 13 предикторов. В качестве бинарного отклика – развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ (в формате да/нет). Модель обучали на различном количестве деревьев различной глубины. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 54 000 моделей с различными параметрами:

- Число итераций (количество деревьев решений): [1:1000] с шагом 1;
- Максимальная глубина дерева: [1:6] с шагом 1;
- Шаг обучения: 0,0005, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07.

В результате лучший результат получен на модели с 200 деревьями-решений глубины 3 и шагом обучения 0,03. В модели использовано 13 предикторов:

1. Пол.
2. Возраст на момент операции.
3. ПТГ.
4. Кальций общий.
5. Фосфор.
6. ЩФ.

7. ОК.
8. Степень снижения МПК.
9. 25(ОН)D.
10. Колекальциферол.
11. Бисфосфонаты.
12. Деносумаб.
13. Цинакальцет.

Матрица классификации представлена в таблице 18.

Таблица 18. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1-3 сутки после ПТЭ (n=177) и без нее (n=157) и без нее с помощью метода категориальный градиентный бустинг

		Са крови на 1-3 сутки после ПТЭ		
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии	
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	106	25	ПЦПР(%)=80,9 (73,3; 86,7)
	Не прогнозируется гипокальциемия	17	85	ПЦОР(%)=83,3 (74,9; 89,3)
		ДЧ(%)=86,2 (79,0; 91,2)	ДС(%)=77,3 (68,6; 84,1)	
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	47	10	ПЦПР(%)=82,5
	Не прогнозируется гипокальциемия	7	37	ПЦОР(%)=84,1
		ДЧ(%)=87,0	ДС(%)=78,7	

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 82%, на тестовой – 83%. Операционные характеристики модели приведены в таблице 18. 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 ПППТ после ПТЭ с вероятностью от 73 до 87% и исключает ее с вероятностью от 75 до 90%.

3.2.2.6. Применение лучшей модели

Итоговые характеристики моделей представлены в таблице 19. Все модели обладают сходными операционными характеристиками (95% ДИ перескаются), во всех моделях используется одинаковый набор предикторов.

В связи с этим была выбрана модель, показавшая лучший результат на тестовой выборке. Таким образом, предпочтительной является модель, построенная на основе категориального градиентного бустинга.

Калькулятор расчета риска послеоперационной гипокальциемии в повседневной врачебной практике предложен впервые. Прогноз может быть использован для разработки мер профилактики развития гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПППТ.

Таблица 19. Операционные характеристики моделей для прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ у пациентов с ППТ (n=334)

Количество предикторов	Выборка	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Логистическая регрессионная модель					
13	Обучающая (n=233)	78,9 (70,8; 85,1)	58,2 (48,8; 67,0)	67,8 (59,8; 74,9)	71,1 (61,0; 79,5)
	Тестовая (n=101)	66,7	68,1	70,6	64,0
Многослойный перцептрон					
13	Обучающая (n=233)	74,0 (65,6; 80,9)	60,0 (50,7; 68,7)	67,4 (59,1; 74,7)	67,3 (57,6; 75,8)
	Тестовая (n=101)	72,2	57,4	66,1	64,3
Случайный лес					
13	Обучающая (n=233)	80,5 (72,6; 86,5)	74,5 (65,7; 81,8)	78,0 (70,0; 84,3)	77,4 (68,5; 84,3)
	Тестовая (n=101)	77,8	66,0	72,4	72,1
Категориальный градиентный бустинг					
13	Обучающая (n=233)	86,2 (79,0; 91,2)	77,3 (68,6; 84,1)	80,9 (73,3; 86,7)	83,3 (74,9; 89,3)
	Тестовая (n=101)	87,0	78,7	82,5	84,1

Значения операционных характеристик, полученные при прогнозировании в текущей клинической практике, оказались меньше нижней границы ДИ соответствующих операционных характеристик лучшей модели, за исключением ДС. Следовательно, можно сделать вывод, что прогнозирование моделью, разработанной с помощью метода категориального градиентного бустинга, обладает преимуществом над прогнозированием в рутинной клинической практике. Математическая модель была программно реализована и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/hypocalcemia>.

Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом категориального градиентного бустинга, которая позволяет прогнозировать развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: гипокальциемия правильно прогнозируется в 81%, 95% ДИ (73%; 87%) случаев и исключается в 83%, 95% ДИ (75%; 90%) случаев.

3.3. Прогнозирование снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ

В настоящее время не существует способа прогнозирования снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ.

3.3.1. Характеристика пациентов и оценка прогностических способностей отдельных показателей

Были проанализированы данные 140 пациентов с диагнозом ПГПТ, которым была выполнена радикальная ПТЭ с 1993 по 2010 гг. (47% пациентов) и с 2018 по 2020 гг. (53% пациентов). Из них 16 (11%) мужчин и 124 (89%) женщины. Медиана возраста на момент операции 56 лет [48; 62]. рСКФ была измерена на последнем визите перед операцией (с момента визита до ПТЭ прошло от 4 дней до 112 дней) и через 12 месяцев после операции.

Исходные данные пациентов:

- высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) – 52 (37%) пациента;
- незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) – 62 (44%) пациента;
- умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 14 (10%) пациентов;
- существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 6 (4%) пациентов;
- резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 4 (3%) пациента;
- терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) – 2 (1%) пациента.

Через 12 месяцев распределение было следующим:

- высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) – 39 (28%) пациентов;
- незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) – 61 (44%) пациент;
- умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 19 (14%) пациентов;
- существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 13 (9%) пациентов;
- резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 6 (4%) пациентов;
- терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) – 2 (1%) пациента.

В качестве исхода оценивался переход в худшую стадию рСКФ, что наблюдалось у 39 пациентов (28%, 95% ДИ (20%; 36%)).

Так как половина наблюдений была получена из архивных данных и относится к периоду десятилетней давности, был проведен анализ исторического смещения (таблица 20).

Таблица 20. Сравнительный анализ групп пациентов, прошедших лечение в 2018-2020 гг. и в 1993-2010 гг., по предоперационным показателям

Параметр	Группа, прошедшее лечение в 1993-2010 гг. (n=66)		Группа, прошедшее лечение в 2018-2020 гг. (n=74)		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол	66	8 (12%)	74	8 (11%)	1,000 ²
Возраст, годы	66	57 [48; 64]	74	56,5 [48; 62]	0,760 ¹
ИМТ, кг/м ²	66	26,8 [23,2; 29,0]	74	27,0 [23,1; 29,3]	0,691 ¹
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	66	51 (77%)	74	53 (72%)	0,561 ²
ХБП	66	44 (67%)	74	55 (74%)	0,356 ²
Нефролитиаз	66	39 (59%)	74	45 (61%)	0,864 ²
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	66	79 [62; 93]	74	86 [69; 97]	0,217 ¹
Длительность ХБП (не СКФ), мес	66	0 [0; 9]	74	2 [0; 15]	0,061 ¹
Длительность СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , мес	53	0 [0; 0]	74	0 [0; 0]	0,070 ¹
Мочевина, ммоль/л	61	6,4 [5,0; 7,3]	71	5,0 [4,1; 6,5]	0,006 ¹
СД	66	1 (2%)	74	10 (14%)	0,010 ²
ХС, ммоль/л	53	5,7 [4,8; 6,3]	72	5,48 [4,31; 6,205]	0,125 ¹
ЛПНП, ммоль/л	41	3,400 [2,700; 4,000]	66	3,279 [2,400; 3,954]	0,801 ¹
ЛПВП, ммоль/л	38	1,52 [1,38; 1,89]	53	1,25 [1,05; 1,658]	<0,001 ¹
ТГ, ммоль/л	48	1,50 [1,00; 2,05]	68	1,39 [0,87; 1,92]	0,621 ¹
Мочевая кислота, ммоль/л	27	364,8 [278,6; 447,6]	63	326,1 [269,2; 413,0]	0,367 ¹
САД	66	140 [120; 160]	74	125 [120; 130]	0,004 ¹
ДАД	66	80 [80; 100]	74	80 [70; 85]	<0,001 ¹
иАПФ	66	12 (18%)	74	7 (9%)	0,146 ²
БРА	66	3 (5%)	74	17 (23%)	0,003 ²
Инфаркт	66	0 (0%)	74	1 (1%)	1,000 ²
Инсульт	66	0 (0%)	74	1 (1%)	1,000 ²
Аритмия	66	6 (9%)	74	6 (8%)	1,000 ²
Клапанные повреждения	66	0 (0%)	74	4 (5%)	0,122 ²
ХСН	66	1 (2%)	74	11 (15%)	0,005 ²
<i>Немодифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					
ПТГ, пг/мл	66	288,6 [148,1; 812,9]	74	196,9 [120,4; 567,1]	0,173 ¹
Кальций общий, ммоль/л	62	2,93 [2,78; 3,12]	73	2,88 [2,67; 3,25]	0,488 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	63	1,44 [1,29; 1,56]	67	1,36 [1,27; 1,52]	0,221 ¹
Фосфор, ммоль/л	61	0,87 [0,73; 0,97]	69	0,84 [0,75; 0,93]	0,503 ¹
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					

ЩФ, Ед/л	63	289,7 [219,8; 514,0]	62	106,5 [71,0; 220,0]	<0,001 ¹
ОК, нг/мл	49	74,90 [42,80; 198,90]	51	48,60 [30,59; 252,20]	0,156 ¹
СТХ, нг/мл	47	1,200 [0,900; 2,400]	52	0,7215 [0,402; 1,535]	0,004 ¹
25(ОН)D, нг/мл	18	20,5 [17,2; 27,9]	46	20,85 [15,9; 26,1]	<0,001 ¹
<i>Предоперационная терапия</i>					
Колекальциферол*	66	0 (0%)	74	21 (28%)	<0,001 ²
Бисфосфонаты*	66	3 (5%)	74	5 (7%)	0,722 ²
Деносумаб*	66	0 (0%)	74	12 (16%)	<0,001 ²
Цинакальцет*	66	0 (0%)	74	19 (26%)	<0,001 ²
<i>Гистология</i>					
Аденома	66	51 (77%)	74	64 (86%)	0,010 ²
АА		0 (0%)		4 (5%)	
Карцинома		2 (3%)		2 (3%)	
Гиперплазия		13 (20%)		4 (5%)	
<i>Послеоперационный период</i>					
Послеоперационная гипокальциемия	66	38 (58%)	74	40 (54%)	0,735 ²
Первый визит после ПТЭ, мес.	66	4,5 [1; 6]	74	10 [4; 12]	<0,001 ¹
Альфакальцидол, мкг/сут*	66	1 [0,5; 2]	74	1 [0; 1]	0,009 ¹
Препараты кальция, мг/сут*	66	500 [0; 1500]	74	500 [0; 1500]	0,445 ¹
Колекальциферол, МЕ/нед*	65	1000 [0; 4000]	74	10500 [0; 22500]	<0,001 ¹

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

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/43=0,001$

¹U-тест

²TKФ₂

Таким образом, с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,001$) выявлены статистически значимые различия групп по уровню ЛПВП, ЩФ, ДАД, 25(ОН)D, времени первого визита после операции и по частоте предоперационного приема колекальциферола, деносумаба и цинакальцета, а также по послеоперационной дозировке колекальциферола.

Далее был проведен сравнительный анализ групп пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной/улучшившейся

рСКФ. Распределение стадий рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ в зависимости от исходной стадии представлено в таблице 21.

Таблица 21. Распределение стадий рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ в зависимости от исходной стадии (n=140)

		Исходная стадия рСКФ					
		Высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) рСКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м ² (n=52)	Незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) рСКФ=60-89 мл/мин/1,73 м ² (n=62)	Умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) рСКФ=45-59 мл/мин/1,73 м ² (n=14)	Существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) рСКФ=30-44 мл/мин/1,73 м ² (n=6)	Резко сниженная рСКФ (ХБП С4) рСКФ=15-29 мл/мин/1,73 м ² (n=4)	Терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) рСКФ<15 мл/мин/1,73 м ² (n=2)
Стадия рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ	Высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) рСКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м ²	32 (62%)	6 (10%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) рСКФ=60-89 мл/мин/1,73 м ²	18 (35%)	43 (69%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) рСКФ=45-59 мл/мин/1,73 м ²	1 (2%)	10 (16%)	8 (57%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Стадия рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ	Существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) рСКФ=30-44 мл/мин/1,73 м ²	0 (0%)	3 (5%)	4 (29%)	5 (83%)	1 (25%)	0 (0%)
	Резко сниженная рСКФ (ХБП С4) рСКФ=15-29 мл/мин/1,73 м ²	1 (2%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (17%)	3 (75%)	0 (0%)
	Терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) рСКФ<15 мл/мин/1,73 м ²	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)

Таким образом, у пациентов с исходной нормальной или оптимальной рСКФ произошло снижение у 20 (38%) пациентов, у пациентов с незначительно сниженной рСКФ – у 13 (21%) человек, у пациентов с ХБП С3а – у 5 (36%), у пациентов с ХБП С3б – у 1 (17%), у пациентов с ХБП С4 – у 0 (0%), у пациентов с ХБП С5 – у 0 (0%).

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с рСКФ=60-89 мл/мин/1,73 м², перешедшей в ХБП С3а. Приведем детальную характеристику данной подгруппы (таблица 22).

Таблица 22. Характеристика подгруппы пациентов с рСКФ=60-89 мл/мин/1,73м², перешедшей в ХБП С3а и сохранившей или улучшившей рСКФ

Параметр	Переход в ХБП С3а (n=10)		Сохранный или улучшившаяся рСКФ (n=49)		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол	10	1 (10%)	49	5 (10%)	1,000 ²
Возраст, годы	10	60,5 [56; 65]	49	59 [55; 65]	0,626 ¹
ИМТ, кг/м ²	10	27,5 [24,2; 29,0]	49	27,0 [25,0; 29,7]	0,698 ¹
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	10	9 (90%)	49	38 (78%)	0,670 ²
ХБП	10	8 (80%)	49	32 (65%)	0,476 ²
Нефролитиаз	10	8 (80%)	49	28 (57%)	0,288 ²
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	10	66 [62; 71]	49	79 [71; 85]	<0,001 ¹
Длительность ХБП, мес.	10	2 [0; 10]	49	0 [0; 6]	0,611 ¹
Мочевина, ммоль/л	10	6,9 [6,0; 7,8]	45	5,2 [4,5; 6,2]	0,002 ¹
СД	10	0 (0%)	49	3 (6%)	1,000 ²
ХС, ммоль/л	9	5,7 [5,0; 6,0]	46	5,5 [4,7; 6,1]	0,614 ¹
ЛПНП, ммоль/л	6	1,47; 4,2; 2,736; 3,2; 3,586; 1,657	40	3,5 [2,7; 3,9]	0,313 ¹
ЛПВП, ммоль/л	4	3,50; 1,19; 1,10; 1,35	31	1,48 [1,19; 1,82]	0,745 ¹
ТГ, ммоль/л	8	1,7 [1,3; 1,9]	43	1,4 [0,8; 2,0]	0,300 ¹
Мочевая кислота, ммоль/л	5	300,0; 342,3; 421,4; 456,7; 417,2	32	321,2 [282,3; 379,7]	0,106 ¹
САД	10	150 [130; 160]	49	130 [120; 150]	0,064 ¹
ДАД	10	90 [85; 90]	49	80 [80; 90]	0,033 ¹
иАПФ	10	2 (20%)	49	7 (14%)	0,641 ²
БРА	10	3 (30%)	49	9 (18%)	0,409 ²

Продолжение таблицы 22

Инфаркт	10	0 (0%)	49	1 (2%)	1,000 ²
Инсульт	10	0 (0%)	49	0 (0%)	–
Аритмия	10	2 (20%)	49	5 (10%)	0,339 ²
Клапанные повреждения	10	0 (0%)	49	0 (0%)	–
ХСН	10	1 (10%)	49	2 (4%)	0,433 ²
<i>Немодифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					
ПТГ, пг/мл	10	558,9 [192; 1246]	49	167,4 [122,9; 315,1]	0,007 ¹
Кальций общий, ммоль/л	9	3,24 [2,9; 3,51]	47	2,92 [2,65; 3,01]	0,048 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	9	1,54 [1,3; 1,62]	46	1,36 [1,31; 1,46]	0,265 ¹
Фосфор, ммоль/л	10	0,77 [0,7; 0,94]	45	0,87 [0,76; 0,94]	0,457 ¹
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					
ЩФ, Ед/л	10	347,0 [228,0; 459,1]	41	156 [82; 245]	<0,001 ¹
ОК, нг/мл	6	64,0; 300,0; 118,6; 277,9; 300,0; 271,6	40	49,8 [30,7; 79,5]	<0,001 ¹
СТХ, нг/мл	5	0,5; 3,5; 1,7; 1,54; 3,29	41	0,825 [0,337; 1,240]	0,046 ¹
25(ОН)D, нг/мл	6	15,9; 19,9; 26,5; 16,0; 4,0; 17,8	20	23,0 [17,3; 30,7]	0,123 ¹
<i>Предоперационная терапия</i>					
Колекальциферол*	10	2 (20%)	49	9 (18%)	1,000 ²
Бисфосфонаты*	10	1 (10%)	49	5 (10%)	1,000 ²
Деносумаб*	10	1 (10%)	49	5 (10%)	1,000 ²
Цинакальцет*	10	1 (10%)	49	8 (16%)	1,000 ²
<i>Гистология</i>					
Аденома	10	7 (70%)	49	38 (78%)	0,602 ²
АА		1 (10%)		2 (4%)	
Карцинома		0 (0%)		1 (2%)	
Гиперплазия		2 (20%)		8 (16%)	
<i>Послеоперационный период</i>					
Послеоперационная гипокальциемия	10	5 (50%)	49	23 (47%)	1,000 ²
Транзиторный гипопаратиреоз	4	0 (0%)	27	7 (26%)	0,550 ²
Первый визит после ПТЭ, мес.	10	3 [2; 6]	49	6 [2; 10]	0,570 ¹
Альфакальцидол, мкг/сут*	10	1,25 [0,75; 2,00]	49	0,5 [0; 1]	0,012 ¹
Препараты кальция, мг/сут*	10	750 [0; 1500]	49	0 [0; 1000]	0,210 ¹
Колекальциферол, МЕ/нед*	10	4000 [0; 8500]	49	2500 [0; 14000]	0,835 ¹

*Применение лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/42=0,001$

¹U-тест

²TKФ₂

В результате сравнения было установлено, что пациенты с исходной рСКФ=60-89 мл/мин/1,73 м² имели статистически значимо ниже исходную рСКФ, выше ЩФ и ОК.

Далее было выполнено сравнение групп всех пациентов с ухудшением стадии рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной/улучшившейся рСКФ (таблица 23).

Таблица 23. Сравнительный анализ пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев и пациентов с сохранной / улучшившейся рСКФ

Параметр	Переход в худшую стадию рСКФ есть (n=39)		Перехода в худшую стадию рСКФ нет (n=101)		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол	39	4 (10%)	101	12 (12%)	1,000 ²
Возраст, годы	39	56 [51; 62]	101	57 [47;63]	0,563 ¹
ИМТ, кг/м ²	39	26,7 [22,9; 29,0]	101	26,9 [23,1; 29,2]	0,891 ¹
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	39	31 (80%)	101	73 (72%)	0,518 ²
ХБП	39	26 (67%)	101	73 (72%)	0,539 ²
Нефролитиаз	39	22 (56%)	101	62 (61%)	0,701 ²
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	39	90 [62; 96]	101	81 [67; 97]	0,895 ¹
Длительность ХБП (не СКФ), мес	39	0 [0; 6]	101	2 [0; 10]	0,237 ¹
Длительность СКФ<60, мес	38	0 [0; 0]	89	0 [0; 0]	0,742 ¹
Мочевина, ммоль/л	37	6,0 [5,0; 7,8]	95	5,2 [4,1; 7,0]	0,061 ¹
СД	39	4 (10%)	101	7 (7%)	0,500 ²
ХС, ммоль/л	32	5,8 [4,4; 6,5]	93	5,6 [4,7; 6,2]	0,611 ¹
ЛПНП, ммоль/л	29	3,2 [2,3; 4,1]	78	3,4 [2,6; 3,9]	0,554 ¹
ЛПВП, ммоль/л	25	1,4 [1,2; 1,8]	66	1,4 [1,1; 1,7]	0,393 ¹
ТГ, ммоль/л	31	1,4 [0,9; 2,0]	85	1,4 [0,9; 1,9]	0,731 ¹
Мочевая кислота, ммоль/л	27	342,3 [278,6; 450,0]	93	5,6 [4,7; 6,2]	0,388 ¹
САД	39	125 [120; 154]	101	120 [120; 140]	0,283 ¹
ДАД	39	85 [80; 90]	101	80 [80; 90]	0,018 ¹
иАПФ	39	7 (18%)	101	12 (12%)	0,410 ²
БРА	39	3 (8%)	101	17 (17%)	0,191 ²
Инфаркт	39	0 (0%)	101	1 (1%)	1,000 ²
Инсульт	39	0 (0%)	101	1 (1%)	1,000 ²

Аритмия	39	6 (15%)	101	6 (6%)	0,094 ²
Клапанные повреждения	39	3 (8%)	101	1 (1%)	0,066 ²
ХСН	39	4 (10%)	101	8 (8%)	0,738 ²
<i>Немодифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					
ПТГ, пг/мл	39	407,2 [142,6; 1246,0]	101	203,0 [125,2; 418,6]	0,033 ¹
Кальций общий, ммоль/л	36	2,95 [2,62; 3,51]	99	2,91 [2,71; 3,06]	0,541 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	36	1,48 [1,30; 1,66]	94	1,38 [1,28; 1,50]	0,161 ¹
Фосфор, ммоль/л	38	0,80 [0,70; 0,90]	92	0,88 [0,77; 0,96]	0,032 ¹
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>					
ЩФ, Ед/л	39	315,0 [178,9; 568,0]	86	193,2 [88,0; 293,9]	0,004 ¹
ОК, нг/мл	21	118,6 [42,8; 300,0]	79	55,9 [36,5; 159,3]	0,038 ¹
СТХ, нг/мл	19	1,5 [0,7; 2,8]	80	1,0 [0,5; 1,9]	0,337 ¹
25(ОН)D, нг/мл	15	17,75 [8,81; 26,50]	49	21,00 [16,70; 27,50]	0,128 ¹
<i>Предоперационная терапия</i>					
Колекальциферол*	39	3 (8%)	101	18 (18%)	0,188 ²
Бисфосфонаты*	39	2 (5%)	101	6 (6%)	1,000 ²
Деносумаб*	39	5 (13%)	101	7 (7%)	0,315 ²
Цинакальцет*	39	4 (10%)	101	15 (15%)	0,589 ²
<i>Гистология</i>					
Аденома	39	33 (85%)	101	81 (80%)	0,291 ²
АА	39	1 (3%)	101	3 (3%)	
Карцинома	39	2 (5%)	101	2 (2%)	
Гиперплазия	39	2 (5%)	101	15 (15%)	
<i>Послеоперационный период</i>					
Послеоперационная гипокальциемия	39	19 (49%)	101	59 (58%)	0,345 ²
Транзиторный гипопаратиреоз	18	1 (6%)	56	19 (34%)	0,030 ²
Первый визит после ПТЭ, мес.	39	6 [3; 12]	101	6 [2; 10]	0,502 ¹
Альфакальцидол, мкг/сут*	39	1,00 [0,75; 2,00]	101	1,00 [0,00; 1,00]	0,001 ¹
Препараты кальция, мг/сут*	39	1000 [0; 3000]	101	500 [0; 1000]	0,024 ¹
Колекальциферол, МЕ/нед*	39	4000 [0; 14000]	100	2500 [0; 1400]	0,600 ¹

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

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/44=0,001$

¹U-тест

²ТКФ₂

С учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,001$) выявлены статистически значимые различия групп только по величине дозировки альфакальцидола в послеоперационном периоде. Кроме того, получены различия на уровне статистических тенденций по концентрации ПТГ, фосфора, ЩФ, ОК, величины дозы препаратов кальция в послеоперационном периоде и частоте транзиторного гипопаратиреоза.

3.3.2. Модели для прогнозирования снижения стадии рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ

С целью прогнозирования снижения стадии рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ использовали пошаговый логистический регрессионный анализ, ИНС, классификатор случайный лес и категориальный градиентный бустинг.

3.3.2.1. Предобработка данных

Для построения многомерных моделей выполнили предобработку данных. Предобработка данных выполнялась в связи с наличием пропусков в данных. Количество и доли пропусков в количественных данных в общей выборке 140 пациентов были следующими:

- общий кальций – 5 (4%);
- мочевины – 8 (6%);
- кальций ионизированный – 10 (7%);
- фосфор – 10 (7%);
- длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м² – 13 (9%);
- ЩФ – 14 (10%);
- общий ХС – 14 (10%);
- ТГ – 24 (17%);
- ЛПНП – 33 (23%);

- ОК – 40 (29%);
- СТХ – 41 (29%);
- ЛПВП – 49 (35%);
- мочевая кислота – 50 (36%);
- транзиторный гипопаратиреоз – 66 (47%);
- 25(ОН)D – 76 (54%).

Предобработка включала:

1. Заполнение пропусков в количественных данных.
2. Исключение признаков, по которым выполнить заполнение пропусков не удалось.
3. Исключение пациентов с отсутствующими данными по приему терапии.

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков не более 10% (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, мочевины, ЩФ и общий ХС) заполнялись медианами по общей выборке:

- Me (кальция общего) = 2,91 ммоль/л;
- Me (мочевины) = 5,6 ммоль/л;
- Me (кальция ионизированного) = 1,38 ммоль/л;
- Me (фосфора) = 0,84 ммоль/л;
- Me (Длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м²) = 0 мес.;
- Me (ЩФ) = 219,9 ед/л;
- Me (общего ХС) = 5,6 ммоль/л.

Признаки с долей пропусков более 10% были исключены из анализа в связи с невозможностью их заполнения.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям (таблица 24).

Таблица 24. Сравнение групп до и после заполнения пропусков

Показатель	До заполнения пропусков (n=135)		После заполнения пропусков (n=140)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Кальций общий, ммоль/л	135	2,91 [2,7; 3,23]	140	2,91 [2,71; 3,21]	1,000 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	130	1,38 [1,28; 1,54]	140	1,38 [1,29; 1,52]	1,000 ¹
Фосфор, ммоль/л	130	0,84 [0,74; 0,94]	140	0,84 [0,75; 0,93]	0,988 ¹
ЩФ, ед/л	126	219,9 [102; 359]	140	219,9 [107,5; 331,5]	0,999 ¹
Мочевина, ммоль/л	132	5,6 [4,3; 7,15]	140	5,6 [4,4; 7]	0,996 ¹
Общий ХС, ммоль/л	126	5,6 [4,41; 6,3]	140	5,6 [4,72; 6,15]	0,999 ¹
Длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м ²	127	0 [0; 0]	140	0 [0; 0]	0,787 ¹

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$

¹U-тест

Для признака «Результат гистологического исследования» был применено быстрое кодирование.

Анализируемые предикторы:

1. Пол – мужской/женский.
2. Возраст на момент операции, годы.
3. SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0.
4. ПТГ, пг/мл.
5. Кальций ионизированный, ммоль/л.
6. Фосфор, ммоль/л.
7. ЩФ, ед/л.
8. рСКФ, мл/мин/1,73 м².
9. Мочевина, ммоль/л.
- 10.Общий ХС, ммоль/л.
- 11.ИМТ, кг/м².
- 12.Послеоперационный прием альфакальцидола, мкг/сут.
- 13.Послеоперационный прием препаратов кальция, мг/сут.
- 14.Послеоперационный прием колекальциферола, МЕ/нед.

- 15.СД в анамнезе.
- 16.Предоперационный прием колекальциферола – да/нет.
- 17.Предоперационный прием бисфосфонатов – да/нет.
- 18.Предоперационный прием деносумаба – да/нет.
- 19.Предоперационный прием цинакальцета – да/нет.
- 20.Послеоперационная гипокальциемия – да/нет.
- 21.Нефролитиаз в анамнезе – да/нет.
- 22.ДАД, мм рт. ст.
- 23.Длительность нефролитиаза – да/нет.
- 24.Длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².
- 25.ХБП в анамнезе – да/нет.
- 26.Инфаркт в анамнезе – да/нет.
- 27.Инсульт в анамнезе – да/нет.
- 28.Аритмия в анамнезе – да/нет.
- 29.Клапанные повреждения в анамнезе – да/нет.
- 30.ХСН в анамнезе – да/нет.
- 31.Прием иАПФ – да/нет.
- 32.Прием БРА – да/нет.
- 33.Карцинома ОЩЖ.
- 34.АА ОЩЖ.
- 35.Аденома ОЩЖ.
- 36.Гиперплазия ОЩЖ.

В качестве бинарного отклика использовали переход в худшую стадию рСКФ (да/нет).

Характеристика полученной группы пациентов после предобработки данных представлена в таблице 25.

Таблица 25. Характеристика пациентов с ПГПТ, включенных в модель (n=140)

Показатель		Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Пол	Мужской	16 (11%)
	Женский	124 (89%)
Возраст, годы		56,5 [48,0; 62,5]
ИМТ, кг/м ²		26,9 [23,1; 29,1]
ХБП		99 (71%)
Нефролитиаз		84 (60%)
Нефролитиаз (длительность)		1 [0; 10]
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²		81,4 [62,6; 96,1]
Длительность СКФ<60, мес		0 [0; 0]
Мочевина, ммоль/л		5,6 [4,4; 7,0]
СД		11 (8%)
ХС, ммоль/л		5,6 [4,7; 6,1]
САД		125 [120; 150]
ДАД		80 [80; 90]
иАПФ		19 (14%)
БРА		20 (14%)
Инфаркт		1 (1%)
Инсульт		1 (1%)
Аритмия		12 (9%)
SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		104 (74%)
Клапанные повреждения		4 (3%)
ХСН		12 (9%)
<i>Немодифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>		
ПТГ, пг/мл		228,4 [131,6; 609,9]
Кальций общий, ммоль/л		2,9 [2,7; 3,2]
Кальций ионизированный, ммоль/л		1,4 [1,3; 1,5]
Фосфор, ммоль/л		0,8 [0,7; 0,9]
<i>Потенциально модифицированные лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена</i>		
ЩФ, ед/л		219,9 [107,5; 331,5]
<i>Предоперационная терапия</i>		
Колекальциферол*		21 (15%)
Бисфосфонаты*		8 (6%)
Деносумаб*		12 (7%)
Цинакальцет*		19 (14%)
<i>Гистология</i>		
Аденома		115 (82%)
АА		4 (3%)
Карцинома		5 (3%)
Гиперплазия		17 (12%)

<i>Послеоперационный период</i>	
Послеоперационная гипокальциемия	78 (56%)
Альфакальцидол, мкг/сут*	1,0 [0,0; 1,5]
Препараты кальция, мг/сут*	500 [0; 1500]
Колекальциферол, МЕ/нед*	2500 [0; 14000]

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

T-кр. – T-критерий

Z-кр. – Z-критерий

Далее эта выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 (n=98 и n=42). Выборки включали 27 (28%) и 12 (29%) случаев снижения рСКФ соответственно.

Предварительно для анализируемых переменных был проведен корреляционный анализ. Сильные статистически значимые корреляции были выявлены между общим и ионизированным кальцием ($p < 0,001$), САД и ДАД ($p < 0,001$) (таблица 26). В связи с чем в дальнейший многомерный анализ были включены: ионизированный кальций, так как именно ионизированная форма кальция определяет его физиологические эффекты; ДАД, так как именно по ДАД, а не по САД, группы имели тенденцию к статистически значимым различиям.

Таблица 26. Корреляционный анализ количественных предикторов (n=140)

Признаки	Возраст	ИМТ	ПТГ	Кальций общий	Кальций ионизированный	Фосфор	ЩФ	СКФ	Мочевина	Общий ХС	САД	ДАД	Альфакальцидол	Препараты кальция	Колекальциферол
Возраст	1,00	0,33	-0,04	-0,08	-0,09	0,06	-0,06	-0,50	0,43	0,06	0,41	0,38	-0,07	-0,20	-0,09
ИМТ	0,33	1,00	-0,19	-0,18	-0,21	0,00	-0,22	-0,02	0,10	0,13	0,32	0,29	-0,22	-0,24	-0,09
ПТГ	-0,04	-0,19	1,00	0,67	0,64	-0,29	0,63	-0,35	0,30	-0,03	0,08	0,06	0,43	0,36	0,06
Кальций общий	-0,08	-0,18	0,67	1,00	0,78	-0,22	0,49	-0,29	0,24	-0,06	0,03	0,05	0,24	0,20	0,00
Кальций ионизированный	-0,09	-0,21	0,64	0,78	1,00	-0,23	0,45	-0,27	0,24	-0,13	-0,07	0,01	0,26	0,23	0,01
Фосфор	0,06	0,00	-0,29	-0,22	-0,23	1,00	-0,09	-0,09	0,16	0,03	-0,13	-0,06	-0,09	-0,02	-0,01
ЩФ	-0,06	-0,22	0,63	0,49	0,45	-0,09	1,00	-0,21	0,30	0,10	0,24	0,26	0,45	0,37	-0,01
СКФ	-0,50	-0,02	-0,35	-0,29	-0,27	-0,09	-0,21	1,00	-0,61	-0,19	-0,34	-0,28	-0,09	-0,02	0,16
Мочевина	0,43	0,10	0,30	0,24	0,24	0,16	0,30	-0,61	1,00	0,24	0,34	0,28	0,13	0,02	-0,16
Общий ХС	0,06	0,13	-0,03	-0,06	-0,13	0,03	0,10	-0,19	0,24	1,00	0,19	0,12	-0,01	-0,12	-0,14
САД	0,41	0,32	0,08	0,03	-0,07	-0,13	0,24	-0,34	0,34	0,19	1,00	0,80	0,16	0,04	-0,09
ДАД	0,38	0,29	0,06	0,05	0,01	-0,06	0,26	-0,28	0,28	0,12	0,80	1,00	0,13	0,05	-0,18
Альфакальцидол	-0,07	-0,22	0,43	0,24	0,26	-0,09	0,45	-0,09	0,13	-0,01	0,16	0,13	1,00	0,56	0,22
Препараты кальция	-0,20	-0,24	0,36	0,20	0,23	-0,02	0,37	-0,02	0,02	-0,12	0,04	0,05	0,56	1,00	0,53
Колекальциферол	-0,09	-0,09	0,06	0,00	0,01	-0,01	-0,01	0,16	-0,16	-0,14	-0,09	-0,18	0,22	0,53	1,00

Статистически значимые корреляции и корреляции на уровне статистических тенденций выделены полужирным шрифтом

3.3.2.2 Логистический регрессионный анализ

Был выполнен логистический регрессионный анализ. Использован набор из 36 предикторов. В качестве бинарного отклика – переход в худшую стадию рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ (в формате да/нет).

Модель обучали с различными коэффициентами регуляризации, максимальным количеством итераций и значениями критерия останова алгоритма оптимизации. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 1056 моделей с различными параметрами:

- Коэффициент L_1 регуляризации: [0:1] с шагом 0,1;
- Обратный коэффициент L_2 регуляризации: 0,0005, 0,005, 0,05, 0,1;
- Максимальное количество итераций: 50, 60, 70, 80, 90, 100;
- Значения критерия останова алгоритма оптимизации: 0,0005, 0,005, 0,05, 0,1.

В результате была получена модель со следующими характеристиками: тип регуляризации – эластичная сеть, коэффициент L_1 регуляризации – 0,4, обратный коэффициент L_2 регуляризации – 1, максимальное число итераций – 100, критерий останова – 0,1:

Уравнение модели:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (17)$$

$$\begin{aligned} z = & -0,507 + 0,270 * x_{\text{Возраст}} - 1,026 * x_{\text{Пол}} - 0,051 * \\ & x_{SD (T-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0} - 0,201 * x_{\text{ХБП}} + 0,819 * x_{\text{ПТГ}} + 1,035 * \\ & x_{\text{Са ион.}} - 0,396 * x_{\text{Р}} + 0,147 * x_{\text{ЩФ}} + 0,224 * x_{\text{СКФ}} + 0,001 * x_{\text{Мочевина}} - \\ & 0,060 * x_{\text{Общий ХС}} + 0,002 * x_{\text{ИМТ}} + 1,332 * x_{\text{Доза альфакальцидола после ПТЭ}} + \\ & 0,514 * x_{\text{Доза препаратов кальция после ПТЭ}} - 0,003 * \\ & x_{\text{Доза колекальциферола после ПТЭ}} + 0,743 * x_{\text{СД}} + 0,005 * x_{\text{Колекальциферол до ПТЭ}} + \\ & 0,344 * x_{\text{Бисфосфонаты до ПТЭ}} + 1,098 * x_{\text{Деносумаб до ПТЭ}} - 0,683 * \\ & x_{\text{Цинакальцет до ПТЭ}} - 0,713 * x_{\text{Послеоперационная гипокальциемия}} + 1,204 * x_{\text{ДАД}} - \\ & 0,183 * x_{\text{Длительность нефролитиаза}} - 0,016 * x_{\text{ОИМ}} + 0,066 * x_{\text{ОНМК}} + 0,511 * \\ & x_{\text{Клапанные повреждения}} + 0,248 * x_{\text{иАПФ}} - 0,554 * x_{\text{БРА}} - 0,399 * \end{aligned}$$

$$x_{\text{Аденома ОЦЖ}} + 0,530 * x_{\text{АА ОЦЖ}} - 0,511 * x_{\text{Гиперплазия ОЦЖ}} + 0,071 * x_{\text{Карцинома ОЦЖ}}$$

Матрица классификации представлена в таблице 27.

Таблица 27. Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n=39) и пациентов с сохранной/улучшившейся рСКФ (n=101) с помощью логистического регрессионного анализа

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ		
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение	
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	22	20	ПЦПР(%)=52,4 (37,7; 66,6)
	Сохранение рСКФ или улучшение	5	51	ПЦОР(%)=91,1 (80,7; 96,1)
		ДЧ(%)=81,5 (63,3; 91,8)	ДС(%)=71,8 (60,5; 81,0)	
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	9	12	ПЦПР(%)=42,9
	Сохранение рСКФ или улучшение	3	18	ПЦОР(%)=71,9
		ДЧ(%)=75,0	ДС(%)=60,0	

Операционные характеристики регрессионной модели приведены в таблице 27.

Получена неудовлетворительная ПЦПР при высокой ПЦОР. Таким образом, модель исключает переход в худшую стадию рСКФ через 12 месяцев с вероятностью от 80 до 97%.

3.3.2.3 Искусственная нейронная сеть

В поисках лучших моделей далее были предприняты попытки построения ИНС. Использован тот же набор из 36 предикторов. Было построено несколько моделей.

Строились ИНС различных топологий. Наилучшие результаты были получены на модели четырехслойного персептрона, содержащего 35 нейронов во входном слое, 16 нейронов в первом скрытом слое, 8 нейронов во втором скрытом слое и 2 нейрона в выходном слое, функция оптимизации – линейный выпрямитель ReLU для нейронов скрытого слоя и softmax для нейронов выходного слоя. Матрица классификации представлена в таблице 28.

Таблица 28. Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n=39) и пациентов с сохранной/улучшившейся рСКФ (n=101) с помощью ИНС

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ		
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение	
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	23	1	ПЦПР(%)=95,8 (79,8; 99,3)
	Сохранение рСКФ или улучшение	4	70	ПЦОР(%)=94,6 (86,9; 97,9)
		ДЧ(%)=85,2 (67,5; 94,1)	ДС(%)=98,6 (92,4; 99,8)	
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	3	7	ПЦПР(%)=30,0
	Сохранение рСКФ или улучшение	9	23	ПЦОР(%)=71,9
		ДЧ(%)=25,0	ДС(%)=76,7	

Операционные характеристики модели, построенной на основе ИНС на обучающей выборке, приведены в таблице 28. При валидации результатов на тестовой выборке пациентов был получен неудовлетворительный результат.

3.3.2.4 Классификатор случайный лес

Далее в поиске лучшей модели был использован метод случайный лес. Использовали тот же набор из 36 предикторов. В качестве бинарного отклика – переход в худшую стадию рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ (в формате да/нет). Модель обучали на различном количестве деревьев различной глубины. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 600 000 деревьев с различными параметрами:

- Количество деревьев-решений в лесу: [1:1000] с шагом 1;
- Максимальная глубина дерева: [1:6] с шагом 1;
- Минимальное количество выборок, необходимое для разделения внутреннего узла: [1:10] с шагом 1;
- Минимальное количество выборок, необходимое для конечного узла: [1:10] с шагом 1.

В результате лучший результат получен на модели с 500 деревьями-решений глубины 4. В модели использовано 24 предиктора:

1. ЩФ, ед/л.
2. рСКФ, мл/мин/1,73м².
3. ПТГ, пг/мл.
4. Доза альфакальцидола, мкг/сут.
5. Фосфор, ммоль/л.
6. Мочевина, ммоль/л.
7. Кальций ионизированный, ммоль/л.
8. Возраст на момент операции, годы.
9. Доза препаратов кальция, мг/сут.
10. ДАД, мм рт.ст.

- 11.Общий ХС, ммоль/л.
- 12.ИМТ, кг/м².
- 13.Длительность нефролтиаза, мес.
- 14.Послеоперационный прием колекальциферола, МЕ/нед.
- 15.Послеоперационная гипокальциемия.
- 16.Предоперационный прием колекальциферола.
- 17.Гиперплазия ОЦЖ.
- 18.ХБП в анамнезе.
- 19.SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0.
- 20.Аденома ОЦЖ.
- 21.Прием БРА.
- 22.Прием иАПФ.
- 23.Предоперационный прием цинакальцета.
- 24.Пол.

Матрица классификации представлена в таблице 29.

Таблица 29. Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n=39) и пациентов с сохранной/улучшившейся рСКФ (n=101) с помощью случайного леса

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ		
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение	
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	23	8	ПЦПР(%)=74,2 (56,8; 86,3)
	Сохранение рСКФ или улучшение	4	63	ПЦОР(%)=94,0 (85,6; 97,7)
		ДЧ(%)=85,2 (67,5; 94,1)	ДС(%)=88,7 (79,3; 94,2)	
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	9	4	ПЦПР(%)=69,2
	Сохранение рСКФ или улучшение	3	26	ПЦОР(%)=89,7
		ДЧ(%)=75,0	ДС(%)=86,7	

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 88%, на тестовой – 83%. Операционные характеристики модели приведены в таблице 29. 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 снижение рСКФ у пациентов с ПГПТ через 12 месяцев после ПТЭ с вероятностью от 61 до 82% и исключает ее с вероятностью от 88 до 98%.

3.3.2.5 Классификатор категориальный градиентный бустинг

Следующим этапом являлось построение математической модели на основе ансамблевого метода категориальный градиентный бустинг. Использовали тот же набор из 36 предикторов. В качестве бинарного отклика – переход в худшую стадию рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ (в формате да/нет). Модель обучали на различном количестве деревьев различной глубины. Лучший результат был выбран с помощью модуля GridSearchCV. Данный модуль построил 54 000 моделей с различными параметрами:

- Число итераций (количество деревьев решений): [1:1000] с шагом 1;
- Максимальная глубина дерева: [1:6] с шагом 1;
- Шаг обучения: 0,0005, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07.

В результате лучший результат получен на модели с 200 деревьями-решений глубины 3 и шагом обучения 0,01. В модели использовано 36 предикторов:

1. рСКФ, мл/мин/1,73 м².
2. ЩФ, ед/л.
3. ДАД, мм рт. ст.
4. Возраст на момент операции, годы.
5. Послеоперационный прием альфакальцидола, мкг/сут.
6. Послеоперационный прием препаратов кальция, мг/сут.

7. ПТГ, пг/мл.
8. Фосфор, ммоль/л.
9. Мочевина, ммоль/л.
10. Общий ХС, ммоль/л.
11. ИМТ, кг/м².
12. Послеоперационная гипокальциемия.
13. Кальций ионизированный, ммоль/л.
14. Длительность нефролитиаза.
15. Послеоперационный прием колекальциферола, МЕ/нед.
16. Гиперплазия ОЩЖ.
17. Прием БРА.
18. Длительность рСКФ < 60мл/мин/1,73 м².
19. ХБП в анамнезе.
20. Нефролитиаз в анамнезе.
21. Аденома ОЩЖ.
22. Аритмия в анамнезе.
23. Предоперационный прием колекальциферола.
24. SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0.
25. Прием иАПФ.
26. ХСН в анамнезе.
27. Предоперационный прием цинакальцета.
28. Предоперационный прием деносумаба.
29. СД в анамнезе.
30. Пол – мужской/женский.
31. Предоперационный прием бисфосфонатов.
32. Клапанные повреждения в анамнезе.
33. Карцинома ОЩЖ.
34. АА ОЩЖ.
35. Инфаркт в анамнезе.
36. Инсульт в анамнезе.

Матрица классификации представлена в таблице 30.

Таблица 30. Матрица классификации пациентов с ухудшением рСКФ через 12 месяцев (n=39) и пациентов с сохранной/улучшившейся рСКФ (n=101) с помощью метода категориальный градиентный бустинг

		рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ		
		Переход в худшую стадию рСКФ	Сохранение рСКФ или улучшение	
Результат модели (обучающая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	26	2	ПЦПР(%)=92,9 (77,4; 98,0)
	Сохранение рСКФ или улучшение	1	69	ПЦОР(%)=98,6 (92,3; 99,7)
		ДЧ(%)=96,3 (81,7; 99,3)	ДС(%)=97,2 (90,3; 99,2)	
Результат модели (тестовая выборка)	Переход в худшую стадию рСКФ	8	7	ПЦПР(%)=53,3
	Сохранение рСКФ или улучшение	4	23	ПЦОР(%)=85,2
		ДЧ(%)=66,7	ДС(%)=76,7	

Операционные характеристики, полученные на тестовой выборке, не попали в ДИ характеристик обучающей выборки. Следовательно, полученная модель не прошла валидацию.

3.3.2.6 Применение лучшей модели

Итоговые характеристики моделей представлены в таблице 31. Модели на основе ИНС и на основе категориального градиентного бустинга не прошли валидацию на тестовой выборке. Логистическая регрессионная модель обладает неудовлетворительными ПЦПР. Операционные характеристики и их 95% ДИ модели, построенной на основе алгоритма случайный лес, превышают 50%. Модель обладает высокой ПЦОР и средней ПЦПР, то есть мы наблюдаем гипердиагностику в 18-39% случаев, что не представляет собой угрозу здоровью пациента. Пациентам с положительным прогнозом будет назначена профилактика снижения почечной функции: диета с ограниченным содержанием белка, питьевой режим, более частое проведение инструментальных и лабораторных исследований состояния почек, а также немедленная коррекция имеющихся факторов риска (дислипидемия, нарушения пуринового обмена, неудовлетворительный гликемический контроль).

Калькулятор расчета риска снижения рСКФ после радикальной ПТЭ в повседневной врачебной практике предложен впервые. Прогноз может быть использован для разработки мер профилактики снижения рСКФ. Математическая модель была программно реализована и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/cfr>.

Таблица 31. Операционные характеристики моделей для прогнозирования снижения СКФ через 12 месяцев после ПТЭ у пациентов с ПГПТ (n=140)

Количество предикторов	Выборка	ДЧ, 95% ДИ, %	ДС, 95% ДИ, %	ПЦПР, 95% ДИ, %	ПЦОР, 95% ДИ, %
Логистическая регрессионная модель					
32	Обучающая (n=98)	81,5 (63,3; 91,8)	71,8 (60,5; 81,0)	52,4 (37,7; 66,6)	91,1 (80,7; 96,1)
	Тестовая (n=42)	75,0	60,0	42,9	85,7
Многослойный перцептрон					
36	Обучающая (n=98)	85,2 (67,5; 94,1)	98,6 (92,4; 99,8)	95,8 (79,8; 99,3)	94,6 (86,9; 97,9)
	Тестовая (n=42)	25,0	76,7	30,0	71,9
Случайный лес					
24	Обучающая (n=98)	85,2 (67,5; 94,1)	88,7 (79,3; 94,2)	74,2 (56,8; 86,3)	94,0 (85,6; 97,7)
	Тестовая (n=42)	75,0	86,7	69,2	89,7
Категориальный градиентный бустинг					
36	Обучающая (n=98)	96,3 (81,7; 99,3)	97,2 (90,3; 99,2)	92,9 (77,4; 98,0)	98,6 (92,3; 99,7)
	Тестовая (n=42)	66,7	76,7	53,3	85,2

Пациенты с ухудшением расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии характеризовались приемом больших доз альфакальцидола.

Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом случайный лес, которая позволяет прогнозировать ухудшение расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации правильно прогнозируется в 74%, 95% ДИ (61%; 82%) случаев и исключается в 94%, 95% ДИ (88%; 98%) случаев.

3.4. Сравнительная оценка возможностей методов в решении задач построения моделей прогнозирования

В данном разделе сравним характеристики и возможности используемых методов машинного обучения (логистический регрессионный анализ, случайный лес, категориальный градиентный бустинг и ИНС (многослойный персептрон)) в решении задач построения моделей прогнозирования по ряду характеристик.

1. Линейность разделяющих поверхностей

В качестве первой характеристики рассмотрим линейность разделяющих поверхностей. Алгоритмы линейной классификации предполагают, что классы могут быть разделены линейной разделяющей поверхностью, например, прямой линией (рисунок 8). Линейный классификатор – алгоритм классификации, основанный на построении линейной разделяющей поверхности [153, 155]. В случае двух классов разделяющей поверхностью является гиперплоскость, которая делит пространство признаков на два полупространства.

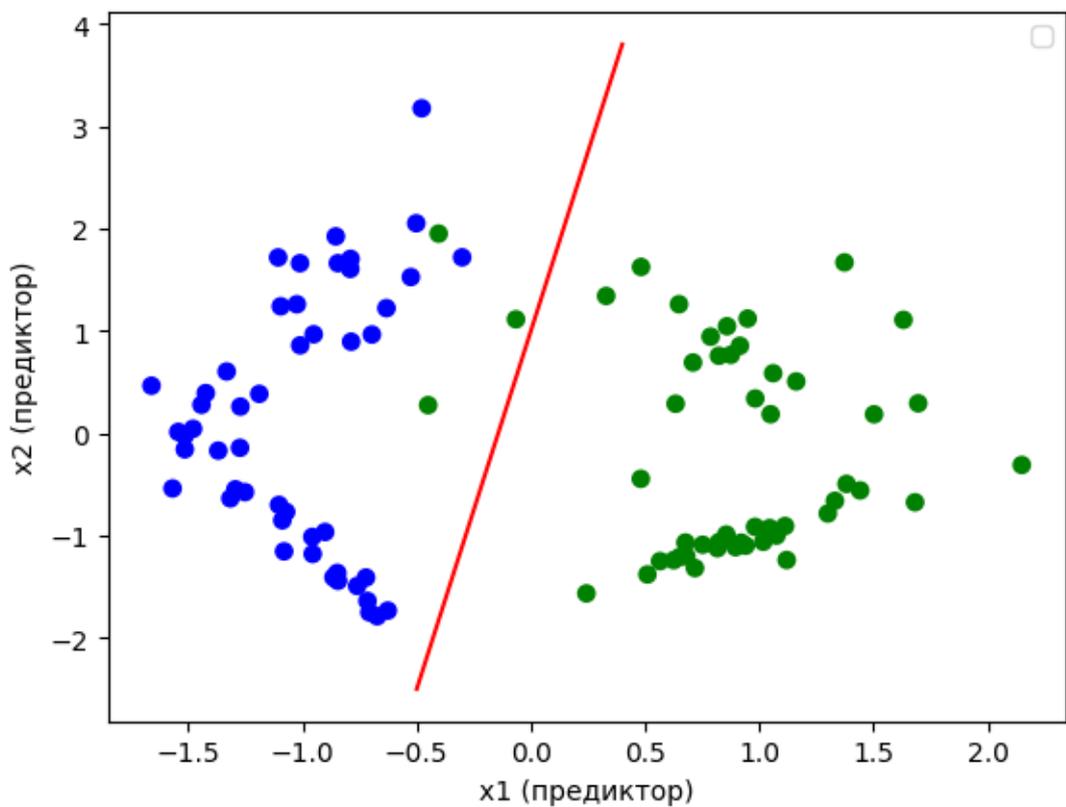


Рисунок 8 – Разделение классов с помощью линейного классификатора

Среди используемых в работе методов только логистический регрессионный анализ является линейным классификатором [157]. Остальные классификаторы разделяют данные совокупностью линейных (случайный лес [158], категориальный градиентный бустинг [153]) или выпуклых разделяющих поверхностей (многослойный персептрон [155]). Пример разделения классов четырьмя данными классификаторами представлен на рисунке 9.

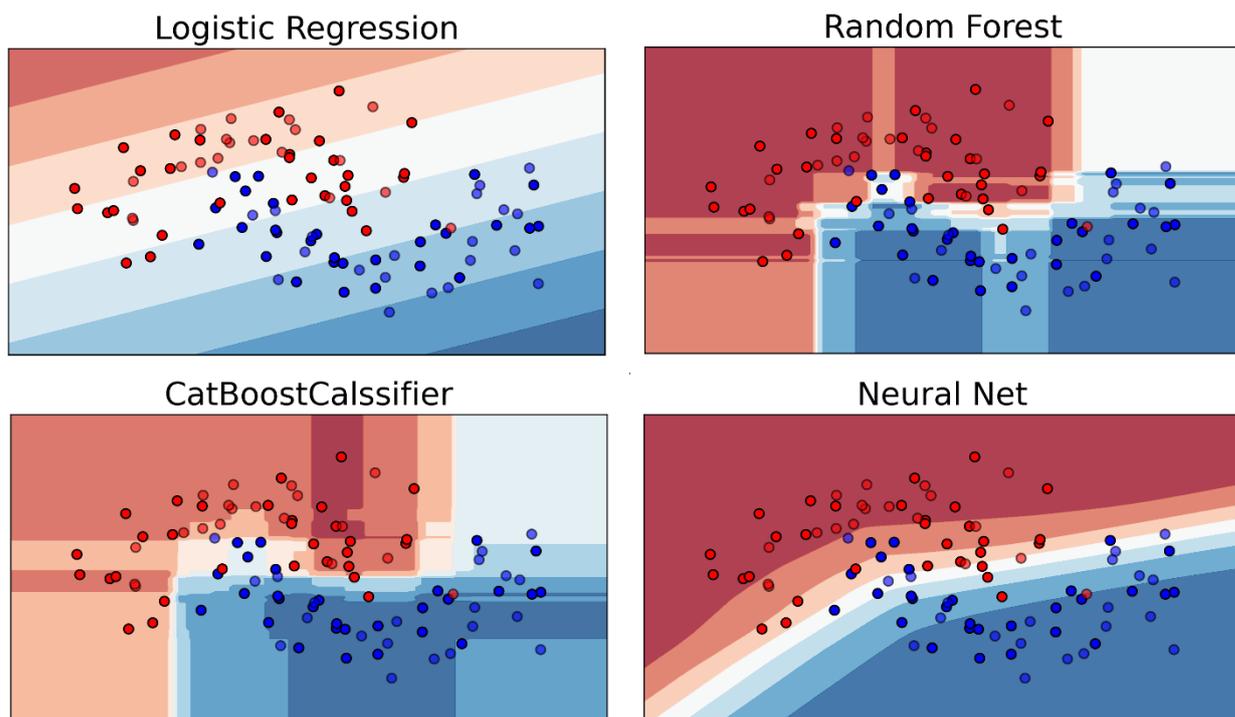


Рисунок 9 – Пример разделения классов классификаторами: логистическая регрессия (Logistic Regression), случайный лес (Random Forest), категориальный градиентный бустинг (CatBoost Classifier), многослойный перцептрон (Neural Net)

2. Рекомендации нормализации данных

Нормализация входных данных – это процесс, при котором диапазон всех входных данных приводится к интервалу $[0,1]$ или $[-1,1]$ [150]. Существуют классификаторы, для которых рекомендовано выполнять нормализацию данных в связи с их чувствительностью к масштабу данных. Это связано с тем, что параметры с большими диапазонами значений сильнее влияют на расчет функций потерь, таким образом, при минимизации функции потерь большое внимание будет уделяться таким параметрам. Нормализация входных данных позволяет избежать этой проблемы и обеспечить более равномерное влияние всех параметров на результат классификации. Кроме того, нормализация может ускорить процесс обучения модели, так как она может уменьшить колебания градиента функции потерь и сделать его более

стабильным. В целом, нормализация входных данных является важным шагом в предобработке данных и может значительно улучшить качество работы алгоритмов машинного обучения. Среди используемых в работе методов, логистический регрессионный анализ и многослойный персептрон требуют нормализации параметров перед включением их в модель [153].

3. Склонность к переобучению

Переобучение модели – явление, возникающее, когда алгоритм обучения вырабатывает предсказания, которые слишком близко или точно соответствуют конкретному набору обучающих данных и не подходят для применения алгоритма к другому набору, то есть у алгоритма отсутствует свойство обобщаемости. Это может произойти, если модель имеет слишком много параметров или сложную структуру, которая может легко запомнить шум в данных. Также переобучение может произойти, если тренировочный набор данных слишком мал или несбалансирован, что приводит к тому, что модель не получает достаточно разнообразных примеров для обучения. Модели случайный лес, категориальный градиентный бустинг и многослойный персептрон в связи с наличием сложной разделяющей поверхности подвергнуты переобучению в большей степени, чем логистическая регрессионная модель [153].

4. Компактность модели

Для расчета прогноза с помощью логистической регрессионной модели необходимо подставить значения предикторов в единственное уравнение. Таким образом, мы можем наблюдать процесс расчета наглядно и оценить, какой параметр и каким образом внес вклад в результат прогноза. Для моделей типа случайный лес, категориальный градиентный бустинг и многослойный персептрон не существует одной единой формулы, по которой можно рассчитать прогноз. Для алгоритмов случайный лес и категориальный градиентный бустинг решающим правилом является совокупность графовых структур [153]. Для многослойного персептрона – совокупность последовательных матричных умножений [153, 155].

5. Оценка вклада предикторов

Для логистических регрессионных моделей мерой вклада является отношение шансов (ОШ) – это статистическая мера, которая показывает, во сколько раз шанс наступления события в одной группе отличается от шанса наступления этого же события в другой группе. Для логистической регрессии ОШ вычисляется как экспонента коэффициента регрессии (β) для каждого признака [150]. Таким образом, отношение шансов позволяет оценить вклад каждого признака в результат модели и сравнить их между собой.

Для остальных моделей возможно использование метода перемешивания [159]. В начале этого процесса модель обучается на тренировочном наборе данных, включая все имеющиеся признаки. Затем проводится оценка выбранной метрики на наборе данных для тестирования. Для оценки важности конкретного признака его значения в наборе данных случайным образом перемешиваются. После этого метрика оценивается вновь на тестовых данных, но уже с учетом перемешанных значений данного признака. Наконец, вычисляется разница между метрикой до и после перемешивания, что позволяет оценить вклад данного признака в прогностическую способность модели.

6. Ансамблевые методы

Ансамблевые методы являются объединением прогнозов нескольких моделей, построенных с помощью заданного алгоритма обучения, предназначенного для улучшения обобщаемости/надежности результатов по сравнению с результатами отдельных моделей [155]. Эти методы могут использоваться для решения задач классификации и регрессии. Ансамблевые методы широко используются в машинном обучении и являются эффективным способом повышения качества моделей. Примерами ансамблевых методов являются стекинг, бустинг и бэггинг.

Стекинг – это ансамблевый метод, который комбинирует несколько моделей разных типов, обученных на обучающей выборке, и использует их прогнозы как входные данные для обучения метамоделей. Метамодель

обучается на этих прогнозах и делает окончательный прогноз. Этот метод позволяет использовать преимущества разных моделей и улучшить качество прогнозов.

Бустинг – это ансамблевый метод, который последовательно строит несколько слабых моделей и комбинирует их в одну сильную модель. Каждая следующая модель обучается на ошибках предыдущих моделей, что позволяет уменьшить ошибку на обучающей выборке [155].

Бэггинг – это ансамблевый метод, который строит несколько моделей на подмножествах обучающей выборки с повторениями и комбинирует их прогнозы. Этот метод также позволяет уменьшить переобучение и улучшить обобщаемость модели [155].

Среди используемых моделей к ансамблевым относятся модели: случайный лес [158] и категориальный градиентный бустинг. Случайный лес относится к бэггингу, категориальный градиентный бустинг – к бустингу.

7. Снижение размерности признакового пространства

Уменьшение количества признаков в наборе данных полезно для уменьшения вычислительных нагрузок на алгоритм. Случайный лес может сократить признаковое пространство, так как в процессе построения деревьев он выбирает определенное подмножество признаков для каждого разбиения. Это позволяет избежать переобучения и улучшить обобщающую способность модели. Кроме того, случайный лес может оценить важность каждого признака и отбросить менее значимые признаки, что также может уменьшить размерность признакового пространства. Логистический регрессионный анализ и многослойный персептрон могут использовать методы отбора признаков, такие как L_1 -регуляризация и генетический алгоритм, чтобы уменьшить количество признаков в модели и избежать переобучения [150]. Однако, использование L_1 -регуляризации не является обязательным.

8. Время обучения алгоритмов

Для оценки времени обучения алгоритмов нами была сгенерирована синтетическая выборка:

```
x = 2 * np.random.rand(100, 1)
y = 4 + 3 * x + np.random.randn(100, 1)
x, y = datasets.make_classification(n_features=2, n_informative=2, n_redundant=0, n_repeated=0, random_state=1)
```

Далее было запущено обучение моделей с настройками по умолчанию. Для логистического регрессионного анализа время обучения составило 4 мс, для случайного леса – 5 мс, для категориального градиентного бустинга – 6 мс, для многослойного персептрона время обучения одной эпохи составило 4 мс.

Таким образом, время обучения можно считать одинаковым.

9. Эффективность построенных моделей

Для выбора лучшей (наиболее эффективной) модели нами были сформулированы следующие критерии в порядке убывания их приоритетности:

1. Прохождение моделью валидации на тестовой выборке.
2. Значения операционных характеристик на обучающей выборке.
3. Количество предикторов в модели.
4. Значения операционных характеристик на тестовой выборке.

При построении моделей для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ валидацию прошли все модели, кроме логистической регрессионной модели. Операционные характеристики, полученные на обучающей выборке, и количество предикторов в моделях, прошедших валидацию, не различались. При сравнении операционных характеристик, полученных на тестовой выборке, лучший результат показала модель, построенная на основе категориального градиентного бустинга (см. таблица 19).

При построении моделей для прогнозирования снижения рСКФ после ПТЭ валидацию прошла только модель, построенная на основе случайного леса (см. таблица 31). Таким образом, следующие три критерия при выборе лучшей модели не были применены.

Модели, построенные с помощью категориального градиентного бустинга и метода случайного леса, обладают некоторыми преимуществами (по операционным характеристикам на тестовой и обучающей выборке) по сравнению с моделями, построенными с помощью логистического регрессионного анализа и построения многослойного персептрона, в отношении решения задач прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии и ухудшения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ассоциация приема предоперационной медикаментозной терапии (колекальциферол, бисфосфонаты, деносумаб и цинакальцет) и послеоперационной гипокальциемией

ПППТ в 94,2% случаях сопровождается гиперкальциемией [5]. Эффективная терапия позволяет снизить уровень кальция в сыворотке крови, подавляя резорбцию костей, улучшая почечную экскрецию или уменьшая всасывание кальция в кишечнике. Оптимальный выбор зависит от причины и степени тяжести гиперкальциемии. Легкие и умеренные формы гиперкальциемии часто хорошо переносятся [160], в то время как тяжелая гиперкальциемия является угрожающим жизни состоянием [2, 4].

Коррекция гиперкальциемии основана на внутривенной регидратации изотоническим раствором с последующим применением при необходимости кальцитонина, бисфосфонатов, кальцимитетиков или деносумаба [20, 160].

Бисфосфонаты показали высокую эффективность в отношении увеличения МПК, имеется большой опыт применения данных препаратов для коррекции онкогенной гиперкальциемии [161]. Данные по эффективности бисфосфонатов при купировании гиперкальциемии вследствие ПППТ более ограничены [2, 49, 162]. По данным метаанализа Rajput S. и соавт., в 8/13 включенных исследований была доступна информация по динамике кальциемии на фоне терапии бисфосфонатами. При этом отмечалось значимое снижение средних уровней кальция в сыворотке крови на терапии по сравнению с исходным уровнем (стандартизированная разность средних = -0,545, 95% ДИ = от -0,937 до -0,154, $p=0,006$) [163]. Тем не менее терапия бисфосфонатами имеет некоторые ограничения и побочные эффекты, включая лихорадку, боли в костях, остеонекроз челюсти, увеит, воспаление орбит. Кроме того, бисфосфонаты обладают нефротоксичностью и могут привести к снижению СКФ, вплоть до появления необходимости в постоянном гемодиализе [2].

В соответствии с классическими представлениями для профилактики послеоперационной гипокальциемии, сохраняющейся в ряде случаев в течение года и более после в после успешной ПТЭ, необходимо восстановление адекватных процессов костного ремоделирования. С учетом того, что бисфосфонаты блокируют избыточную костную резорбцию, и именно она преобладает при хронической гиперсекреции ПТГ, предпринимались попытки использовать данную группу препаратов для снижения рисков послеоперационной гипокальциемии. Тем не менее данные научной литературы по этому вопросу противоречивы, и более того нет результатов проспективных исследований [77]. Систематический обзор Witteveen и соавт. включил 9 исследований, в которых оценивался синдром «голодных костей» у пациентов с ПГПТ, которым была назначена терапия бисфосфонатами перед ПТЭ [77]. Исследование Lee и соавт. [93], в котором ретроспективно проанализировано 23 пациента с ПГПТ, из них 6 человек получали клондронат/памидронат в течение 1-17 дней перед ПТЭ. Были сформированы 2 группы: развившие синдром «голодных костей» (n=9) и не развившие его (n=14). Сравнительный анализ данных групп показал, что группы различались только по частоте приема бисфосфонатов (0% против 43%, p=0,048). В описанных двух клинических случаях у пациентов, принимающих памидронат в течение 2 дней перед ПТЭ, послеоперационный синдром голодных костей отсутствовал [91, 164]. В другом клиническом случае, описывающем пациента с симптомной формой ПГПТ, в течение 8 лет принимавшего алендронат, синдром голодных костей после ПТЭ также отсутствовал [92]. Серия клинических случаев 46 пациентов Malabu и соавт. показала, что при использовании бисфосфонатов на предоперационном этапе частота послеоперационного развития синдрома голодных костей составила 4% [94]. В другой серии клинических случаев, описывающих 6 пациентов с фиброзно-кистозным остеитом, которым перед ПТЭ были назначены бисфосфонаты, сообщалось, что ни у одного из пациентов не развилась послеоперационная гипокальциемия [95]. Четыре других клинических случая,

напротив, описывают развитие синдрома голодных костей при приеме алендроната/памидроната/золендроната на предоперационном этапе [96,165–167]. Согласно нашим результатам, бисфосфонаты не имели значимой связи с послеоперационной гипокальциемией (ОР=1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)).

Еще одним препаратом, который активно используется для коррекции предоперационной гиперкальциемии, является цинальцет – кальцимиметик, взаимодействующий с кальций-чувствительными рецепторами (CaSR) в клетках ОЩЖ, что приводит к снижению уровня ПТГ и кальция в сыворотке крови [2]. Работ, посвященных изучению влияния цинальцета на риски развития гипокальциемии после ПТЭ, мы не нашли. В нашем исследовании цинальцет показал отсутствие влияния на развитие послеоперационной гипокальциемии (ОР=1,15, 95% ДИ (0,81; 1,44)).

Новейшим антирезорбтивным препаратом с гипокальциемическим действием является деносуаб [142]. Деносуаб может быть препаратом выбора для гиперкальциемии, связанной с ПТГ, особенно при ХБП или при отсутствии эффективности бисфосфонатов. Деносуаб может вызывать гипокальциемию, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Однако, деносуаб не обладает нефротоксическим действием, и коррекция дозы не требуется в зависимости от функции почек. В настоящее время отсутствуют проспективные исследования относительно влияния деносуаба на послеоперационный период. В серии клинических случаев, посвященных применению деносуаба для купирования гиперкальциемического криза на дооперационном этапе, в 6 из 10 представленных наблюдений после ПТЭ развилась гипокальциемия. Однако сделать однозначные выводы о непосредственном вкладе деносуаба на снижение уровня кальция крови после операции не представляется возможным, так как не оценивался статус витамина D, исходный уровень СКФ и т.д. [142]. В нашей работе при анализе ассоциаций инъекций деносуаба перед ПТЭ и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде

статистически значимая связь не была выявлена (OR=1,15, 95% ДИ (0,63; 1,57)).

Также на предоперационном этапе используют колекальциферол для компенсации недостаточности/дефицита витамина D. Интересной гипотезой является предположение о том, что сниженная сывороточная концентрация 25(OH)D у пациентов с ПГПТ наблюдается в связи ускоренной метаболической конверсией 25(OH)D, большей деградацией до метаболита 24,25(OH)₂D и/или снижением циркулирующих уровней специфических белков-переносчиков [168–170].

ПТГ стимулирует секрецию почечного фермента 1- α -гидроксилазы, которая участвует в превращении 25(OH)D в 1,25(OH)₂D₃ [171]. Дефицит/недостаточность витамина D является одним из патогенетических механизмов развития гиперплазии ОЦЖ с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформацией в аденому [172]. Имеются данные об увеличении тяжести течения ПГПТ при наличии сопутствующего дефицита 25(OH)D. Это объясняется наличием ассоциации дефицита витамина D с более высокими показателями ПТГ и кальция, а также увеличением массы аденомы ОЦЖ, более низкой МПК, повышенным метаболизмом костной ткани и, как следствие, высоким риском НЭП [173]. Снижение уровня 25(OH)D ведет за собой снижение образования 1,25(OH)₂D₃, что, в свою очередь, снижает реабсорбцию кальция в кишечнике. Данный механизм влечет за собой дополнительную стимуляцию выработки ПТГ, что усиливает резорбцию костей и ухудшает состояние костной ткани. После ПТЭ у пациентов с ПГПТ дополнительным патогенетическим фактором является повышенная экскреция кальция и снижение абсорбции кальция в кишечнике из-за снижения ПТГ-опосредованной продукции 1,25(OH)₂D₃ в почках, что еще больше усугубляет гипокальциемию [140]. Таким образом, пациенты со сниженной сывороточной концентрацией 25(OH)D склонны к развитию гипокальциемии [174].

Имеющиеся результаты исследований ассоциаций статуса витамина D с послеоперационной гипокальциемией у пациентов с ПГПТ согласуются с нашими выводами. Уровень витамина D оказал существенное влияние на развитие послеоперационной гипокальциемии. Кроме того, в нашем исследовании у пациентов без послеоперационной гипокальциемии уровень 25(ОН)D перед ПТЭ был статистически значимо выше.

Основные исследования влияния витамина D на послеоперационную гипокальциемию были проведены в контексте тиреоидэктомии. Исследования, посвященные проблеме гипокальциемии после ПТЭ, лимитированы. Так, метаанализ Edefe и соавт. показал, что низкая предоперационная концентрация витамина D является предиктором гипокальциемии после тиреоидэктомии [9]. Ergil и соавт. провели сравнительный анализ предоперационного уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в двух группах пациентов с болезнью Грейвса: у пациентов с гипокальциемией и у пациентов с эукальциемией после проведения тотальной тиреоидэктомии. Предоперационная концентрация 25(ОН)D была статистически значимо ниже в группе пациентов с гипокальциемией (9,7 против 13,2 нг/мл, $p=0,01$, U-тест) [10]. Kirkby-Bott и соавт. выявили, что дефицит витамина D перед тиреоидэктомией ассоциирован с более высоким риском развития гипокальциемии [175]. Однако результаты данных исследований следует интерпретировать с осторожностью в отношении пациентов с ПГПТ, в связи с тем, что у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, были сохранены ОЩЖ и отсутствовал первичный гиперпаратиреоз, значимо влияющий на фосфорно-кальциевый обмен.

Предоперационный прием колекальциферола восполняет дефицит/недостаточность 25(ОН)D в сыворотке крови и предотвращает послеоперационную транзиторную гипокальциемию. Кроме того, прием витамина D улучшает состояние костной ткани, что снижает риск синдрома голодных костей и связанной с ним гипокальциемией [176]. Ключевая функция витамина D заключается в обеспечении всасывания кальция из

тонкого кишечника и поддержания уровня кальция в крови [14]. Дефицит 25(ОН)D повышает уровень ПТГ, что влечет мобилизацию кальция из скелета и увеличение канальцевой реабсорбции кальция. ПТЭ снижает уровень ПТГ, тем самым снижая способность организма поддерживать достаточный уровень кальция в крови. В свою очередь, кальций устремляется в обедненную костную ткань. В результате появляется синдром «голодных костей». Таким образом, у пациентов с ПГПТ, перенесших операцию на ОЩЖ, развивается послеоперационная гипокальциемия [174].

У наших пациентов, принимавших колекальциферол, статистически значимо реже наблюдалась послеоперационная гипокальциемия по сравнению с пациентами, не принимавшими колекальциферол (10% против 63%, $p < 0,001$, ТКФ₂). В нескольких исследованиях изучалась ассоциация предоперационной сывороточной концентрации 25(ОН)D с развитием послеоперационной гипокальциемии.

Протективная роль нормальной концентрации 25(ОН)D при ПТЭ подтверждена в трех опубликованных работах [86, 176, 177]. Acharya и соавт. провели ретроспективное исследование 190 пациентов с ПГПТ. Из 190 пациентов 148 достигли нормальной сывороточной концентрации 25(ОН)D в результате терапии колекальциферолом. В результате проведения логистического регрессионного анализа было установлено, что статус витамина D (насыщение) был единственным статистически значимым фактором, ассоциированным с проявлением симптомов послеоперационной гипокальциемии (ОШ=4,9, 95% ДИ (1,8; 13,7), $p=0,002$) и потребности в приеме препаратов кальция (ОШ=6,5; 95% ДИ (2,1; 19,4), $p=0,001$). Unsal и соавт. в своем исследовании установили, что транзиторная гипокальциемия развивалась статистически значимо чаще у пациентов с предоперационным дефицитом/недостаточностью витамина D. Дефицит витамина D являлся независимым фактором транзиторной гипокальциемии после ПТЭ. Размер выборки составил 180 пациентов, из них были сформированы 3 группы: пациенты с нормальным уровнем витамина D, пациенты с недостаточностью

и дефицитом витамина D. Частота послеоперационной гипокальциемии в группе с нормальной сывороточной концентрации 25(OH)D составила 11,1%, в группе с недостаточностью – 33,3%, с дефицитом – 44,3%. Salman и соавт. провели проспективное исследование, посвященное изучению роли предоперационного насыщения витамином D в профилактике синдрома голодных костей после ПТЭ у пациентов с ПГПТ с исходной сывороточной концентрацией 25(OH)D, соответствующей дефициту витамина D. Первая группа пациентов получала предоперационную терапию витамином D до достижения сывороточной концентрации 25(OH)D > 20 нг/мл (что соответствовало верхнему референсному интервалу дефицита витамина D), вторая группа получала предоперационную терапию витамином D до достижения сывороточной концентрации 25(OH)D > 30 нг/мл (что соответствовало верхнему референсному интервалу нормального уровня витамина D), третья группа не получала данную терапию. В результате синдром голодных костей развился в группах у 8% пациентов, 16% и 23% соответственно.

Однако существует исследование, в котором протективная роль целевого уровня витамина D в отношении развития послеоперационной гипокальциемии не была показана. Так, Press и соавт. провели проспективное исследование 1785 пациентов со спорадическим ПГПТ [178]. Пациенты были разделены на 4 группы: с очень низким (<20 нг/мл), низким (от 21 до 30 нг/мл), нормальным (>30 нг/мл) уровнем витамина D и пациенты, которых насытили витамином D (концентрация до – <25 нг/мл, после насыщения – >40 нг/мл). Частота симптомов гипокальциемии в группах составила 8,2%, 7,7%, 7,6% и 8,2%, соответственно. Однако, сравнительный анализ групп не был проведен. Кроме того, выбор отрезных точек 25 и 40 нг/мл в группе, получившей предоперационную терапию колекальциферолом, и сопоставимость всех четырех групп по остальным биохимическим и клиническим показателям остаются непонятными. Данный факт не позволяет делать выводы в связи с

наличием серьезных ограничений исследования, несмотря на большой размер выборки.

Предикторы послеоперационной гипокальциемии у пациентов, перенесших ПТЭ

В нашем исследовании при сравнительном анализе групп пациентов с гипокальциемией и без гипокальциемии были выявлены статистически значимые различия по показателям фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, общий кальций, фосфор), биохимическим маркерам метаболизма костной ткани (ЩФ, ОК), 25(OH)D, частоте тяжелого остеопороза; а также различия на уровне статистических тенденций по возрасту, уровню СТХ и ионизированного кальция.

При анализе научной литературы были найдены исследования, согласующиеся с полученными нами результатами. Так, в метаанализе, Witteveen JE и соавт. было выявлено, что у пациентов с послеоперационной гипокальциемией сывороточная концентрация общего кальция и ПТГ перед операцией была статистически значимо выше [77]. Kidway и соавт. провели исследование, посвященное определению как факторов риска развития гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, так и отрезных точек полученных предикторов для стратификации риска [179]. В результате сравнительного анализа было показано, что у пациентов с послеоперационной гипокальциемией сывороточная предоперационная концентрация ПТГ статистически значимо ниже, а интраоперационное снижение ПТГ спустя 20 минут после ПТЭ выше, чем у пациентов без гипокальциемии. С помощью ROC-анализа была получена отрезная точка предоперационной концентрации ПТГ в крови, равная 129 пг/мл (ДЧ=64,5%, ДС=70,9%), и отрезная точка процента снижения ПТГ через 20 минут после операции, равная 90,7% (ДЧ=43,6%, ДС=70,7%). Sekhar и соавт. провели сравнительный анализ по предоперационной сывороточной концентрации ПТГ трех групп пациентов: пациенты без симптомов гипокальциемии и с нормальной сывороточной

концентрацией кальция ($\geq 2,12$ ммоль/л); пациенты без симптомов и с концентрацией кальция менее 2,12 ммоль/л (но ≥ 2 ммоль/л); пациенты с симптомами гипокальциемии и кальцием ниже 2 ммоль/л [180]. Наибольшая концентрация ПТГ наблюдалась в группе пациентов с послеоперационной концентрацией кальция ниже 8 мг/дл. Shoman и соавт. исследовали данные 66 пациентов с ПГПТ, перенесших ПТЭ [181]. Гипокальциемия после операции развилась у 8 из них (12%). Послеоперационная гипокальциемия статистически значимо ассоциировалась только с процентом снижения сывороточной концентрации ПТГ через 10 минут после удаления опухоли ОЩЖ по сравнению с его концентрацией непосредственно перед выполнением первого разреза (ОШ=3,47 для каждых 10% снижения концентрации ПТГ).

Согласно рекомендациям 2022 г. консенсуса европейских экспертов по лечению заболеваний ОЩЖ у взрослых и беременных, послеоперационная гипокальциемия развивается вследствие гипопаратиреоза или синдрома «голодных костей», при котором происходит активное поглощение кальция костной тканью [77, 182]. Синдром «голодных костей» – редкое заболевание, характеризующееся длительной и значительной гипокальциемией, гипофосфатемией и гипомагниемией. В рекомендациях выделены следующие потенциальные факторы риска развития синдрома «голодных костей»:

- Высокая предоперационная сывороточная концентрация ПТГ. Резкое снижение уровней циркулирующего ПТГ, определяющего высокую костную резорбцию в активной стадии заболевания, приводит к повышенному притоку кальция в кости (новые участки ремоделирования) [77].

- Высокая предоперационная сывороточная концентрация кальция, что связано с повышенной резорбцией костной ткани и увеличением реабсорбции кальция в почечных канальцах в случае повышенной предоперационной концентрации ПТГ [183].

– Тяжелые костные осложнения ППТ – наличие субпериостальных эрозий, литических изменений, «бурых» опухолей, множественных переломов. «Бурые» опухоли или ФКО 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 [77, 120].

– Высокая предоперационная сывороточная концентрация ЩФ, что отражает активность остеобластов и костеобразования [77, 120].

– Низкая предоперационная сывороточная концентрация 25(OH)D. Синдром голодных костей развивается опосредованно за счет деминерализации костной ткани из-за низкой концентрации 1,25(OH)₂D₃ в сочетании с послеоперационной повышенной активностью поглощения кальция костной тканью [183].

Данные факторы риска подтверждаются результатами ряда исследований. В работе Guillen и соавт. концентрация ПТГ была статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом «голодных костей» по сравнению с лицами без него [184]. В исследовании Kaderli и соавт. одномерный анализ показал, что предоперационная концентрация сывороточного общего кальция, альбумина, ПТГ, ОК и МПК в шейке бедра положительно ассоциирована с развитием синдрома «голодных костей» после ПТЭ [183]. Однако, по результатам исследования Кауа и соавт., концентрация ПТГ, кальция, фосфора и ЩФ у пациентов с синдромом «голодных костей» и у пациентов без него статистически значимо не различались [185].

В нашем исследовании отмечается, что пациенты, развившие гипокальциемию, были моложе, что соответствует результатам исследования Jakubauskas и соавт. [186]. Однако, в работе Brasier и соавт. возраст пациентов с синдромом «голодных костей» был выше [187, 188]. Вероятно, наши результаты могут быть объяснены тем обстоятельством, что у молодых пациентов идет более выраженное восстановление МПК, что способствует усиленному поглощению кальция из крови костной тканью.

Для анализа вклада различных отдельных факторов в развитие гипокальциемии после ПТЭ в нескольких исследованиях применялись многомерные методы анализа данных. В исследовании Kaderli и соавт. был применен многомерный логистический регрессионный анализ, который выявил положительную ассоциацию между предоперационной сывороточной концентрацией ПТГ и развитием синдрома «голодных костей» (ОШ=2,09, 95% ДИ (1,47; 2,97). AUC логистической регрессионной модели, предикторами в которой являются ПТГ, ОК, 25(OH)D и МПК в шейке бедра, равен 0,825 [183]. Многомерный логистический регрессионный анализ в исследовании Guillen и соавт. показал, что совокупность наибольшего диаметра новообразования более 1,7 см, наличия сочетанной операции на ЩЖ и возраста более 67 лет являются статистически значимыми предикторами гипокальциемии после ПТЭ вследствие синдрома «голодных костей» у пациентов с ПГПТ. Все 3 фактора риска положительно ассоциированы с данным синдромом (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) [184]. Brasier и соавт. исследовали данные 198 пациентов со спорадическим ПГПТ, которым была проведена радикальная ПТЭ [187]. У 25 (12,6%) пациентов развился синдром «голодных костей», у 22 (11,1%) развился гипопаратиреоз в послеоперационном периоде. Дискриминантный анализ показал, что с развитием синдрома «голодных костей» были ассоциированы: объем аденомы, концентрация азота мочевины крови, щелочной фосфатазы (ЩФ) и возраст. В исследовании, проведенном Loke и соавт., исследовали данные 29 пациентов с ПГПТ. При изучении факторов, ассоциированных со снижением уровня кальция после ПТЭ менее 2 ммоль/л, был получен лишь один предиктор – предоперационная сывороточная концентрация ЩФ [177].

В отличие от представленных выше исследований, разработанная нами модель расчета риска развития гипокальциемии использует 13 предикторов. Несмотря на их большое количество, все лабораторные и инструментальные исследования, а также анализируемая терапия входят в состав клинических

рекомендаций по ведению пациентов с ПГПТ [6]. Все показатели являются объективными, кроме рентгеновской денситометрии. При проведении данного исследования требуется выбрать исходную метку для расчета плотности костной ткани, определяет ее врач-рентгенолог, что вносит субъективный фактор в анализ результатов. Предложенная математическая модель позволяет правильно спрогнозировать гипокальцемию с ПЦПР 73,3%-86,7% и исключает ее с ПЦОР 74,9%-89,3%, что свидетельствует о ее хорошей прогностической ценности. В настоящее время модель размещена в свободном доступе на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Нами впервые был предложен удобный калькулятор расчета риска послеоперационной гипокальцемии, который может использоваться повсеместно врачами в их повседневной практике. В результате его внедрения в лечебный процесс будет возможно совершенствование клинических рекомендаций, особенно относительно пациентов с тяжелой формой ПГПТ и выраженной гиперкальцемии, и дальнейшая разработка мер по снижению риска развития гипокальцемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ. При получении положительного прогноза (развитие гипокальцемии) и текущей сывороточной концентрации общего кальция менее 3 ммоль/л таким пациентам будет назначен колекальциферол перед ПТЭ, а после ПТЭ препараты кальция и альфакальцидола. При текущем уровне общего кальция 3 ммоль/л и выше пациентам на первом этапе будет проведена коррекция гиперкальцемии, а затем будет назначен колекальциферол перед ПТЭ, после ПТЭ – будут также назначены препараты кальция и альфакальцидола.

Фильтрационная функция почек после ПТЭ

Снижение рСКФ ассоциировано с повышенным уровнем смертности от различных причин даже при достижении ремиссии ПГПТ. Снижение рСКФ на уровне стадий С3-С5, то есть развитие ХБП, является социально-значимой патологией, ассоциированной с повышением риска смертности и

прогрессирования до терминальных стадий, требующая дорогостоящего лечения, вплоть до заместительной почечной терапии [13].

Рецептор ПТГ экспрессирован в некоторых клетках клубочков и перитубулярных эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что позволяет предположить его роль в повреждении ткани почек, но нельзя исключить самостоятельное значение гиперкальциемии и гиперкальциурии. Морфологическая картина биоптата ткани почек на фоне манифестной формы ПГПТ характеризуется признаками хронических воспалительных изменений интерстиция почки, фокальной атрофии и некроза канальцев, а также фокальным склерозом клубочков. Гиперкальциемия является предиктором нарушения ФФП, однако некоторые авторы сообщают, что даже при длительно текущей гиперкальциемии функция может оставаться нормальной [14, 23]. Так как при ПГПТ почечное повреждение происходит в результате эндокринной этиологии, то при устранении повреждающего фактора возможно предотвращение дальнейшего ухудшения, а также восстановление функции почек. Согласно данным исследования Tassone и др. [57], хирургическое лечение ПГПТ предотвращает снижение рСКФ у больных с исходной ХБП С3-С5.

По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, у 10 (27,8%) пациентов с исходной рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² через 6 месяцев после ПТЭ наблюдалось увеличение рСКФ (40 против 47 мл/мин/1,73 м²) [24]. А в группе пациентов с рСКФ 90 мл/мин/1,73 м² и более до ПТЭ наблюдалось снижение рСКФ (86 против 79 мл/мин/1,73 м²) [23].

Аналогичные результаты получила группа исследователей Nair и соавт. при обследовании 145 пациентов с ПГПТ, из которых 44 имели С3-С5 [189]. Согласно данным исследования, статистически значимыми предикторами снижения рСКФ выступают возраст, уровень кальция, наличие АГ и почечных осложнений, таких как нефролитиаз, нефрокальциноз и повышенная экзогенность коркового вещества почек по данным УЗИ. Не было выявлено значимого изменения функции почек в общей группе. Однако 13 (29,5%)

пациентов с почечной недостаточностью продемонстрировали улучшение рСКФ с пересмотром стадии ХБП. Через 6 месяцев после проведения хирургического лечения у 57% пациентов с симптомной формой ПГПТ наблюдалось статистически значимое снижение рСКФ, а через 12 месяцев у всех 100%. Пациенты с отрицательной динамикой после операции характеризовались значимо более высоким исходным уровнем ПТГ по сравнению с группой пациентов с положительной динамикой рСКФ (279 против 157 пг/мл). Независимым предиктором снижения рСКФ являлся только исходный уровень рСКФ.

В результате нашего исследования ухудшение фильтрационной функции почек – переход в худшую стадию рСКФ – наблюдалось у 39 пациентов (28%). Особый интерес представляет подгруппа пациентов с исходной рСКФ=60-89 мл/мин/1,73 м² и перешедшей в ХБП С3а. При детальном анализе было установлено, что пациенты, перешедшие в стадию ХБП С3а через 12 месяцев после операции, характеризовались более низкой исходной рСКФ (66 против 79 мл/мин/1,73 м²), высокой мочевиной, что отражает исходную фильтрационную функцию почек (6,9 против 5,2 ммоль/л), высоким уровнем ПТГ (558,9 против 167,4 пг/мл) и общего кальция (3,24 против 2,92 ммоль/л), высоким уровнем ЩФ (347 против 156 ед/л), что отражает большую тяжесть ПГПТ, высокими уровнями ДАД (90 против 80 мм рт.ст.), что является общепризнанным фактором риска развития ХБП [190], и большими дозами альфакальцидола в послеоперационном периоде (1,25 против 0,5 мкг/сут.).

При сравнении общей группы пациентов, снизивших рСКФ, с пациентами, не снизившими рСКФ, выявлены следующие различия: пациенты, снизившие рСКФ, характеризовались более высоким уровнем ПТГ (407 против 203 пг/мл), низким уровнем фосфора (0,80 против 0,88 ммоль/л), высокими уровнями маркеров костной резорбции – ЩФ (315 против 193 ед/л) и ОК (118,6 против 55,9 нг/мл), высокими значениями ДАД (85 против 80 мм рт.ст.), большей суточной дозировкой препаратов кальция (Q₃=2 против

$Q_3=1$ мкг/сут.) и альфакальцидола (1000 против 500 мг/сут.) в послеоперационном периоде.

ЩФ и ОК являются маркерами активации формирования новой костной ткани [191]. Их повышение отражает активность костного ремоделирования. ПТГ также повышен в группе пациентов со снизившейся рСКФ, что влечет за собой выраженную активацию остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань. Таким образом, у пациентов со сниженной рСКФ и ПГПТ отмечаются более значимые нарушения показателей фосфорно-кальциевого обмена и более выраженный гиперпаратиреоз, что может быть результатом вторичного их повышения. В результате этого для ХБП С3-5 характерны более низкие значения МПК во всех отделах скелета на фоне более выраженных отклонений в маркерах костного ремоделирования. Walker D. и соавт. впервые продемонстрировали гистоморфометрические доказательства того, что пациенты с ПГПТ и ХБП характеризуются значимыми изменениями ремоделирования кости по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [192]. Более того, нарушение ремоделирования отмечается и при умеренном снижении фильтрационной функции почек (ХБП С3) при отсутствии очевидного вторичного гиперпаратиреоза и его влияния на МПК. В данной работе наличие эрозированных поверхностей было ассоциировано с исходными уровнями кальция и фосфата в сыворотке крови, а также со степенью почечной дисфункции, но не с уровнем ПТГ. Сохраняются ли те же ассоциации для больных с более серьезным повреждением почек (ХБП С4-5) остается неясным, так как в исследование в основном включались пациенты с ХБП С3.

Еще одним важным результатом нашего исследования является наличие более высоких доз препаратов кальция и альфакальцидола в послеоперационном периоде в группе пациентов, снизивших рСКФ.

Ряд исследований, в которых изучалась почечная функция в динамике у пациентов с начальными стадиями ХБП, показали, что низкие дозы активного витамина D не оказывают негативного влияния на функцию почек [193–195].

В исследовании Bianchi и соавт. 17 пациентам на протяжении двух лет давали кальцитриол в размере суточной дозы 0,25 мкг в день. После чего данных пациентов наблюдали в течение 6 месяцев. Дальнейшее снижение функции почек не наблюдалось. Hamdy и соавт. исследовали 2 группы пациентов с ХБП: первой группе пациентов давали в течение двух лет альфакальцидол в дозировке 0,25 мкг/сутки, второй группе – плацебо. При сравнительном анализе у данных двух групп не было различий в скорости прогрессирования почечной недостаточности. В исследовании Reichel и соавт. отслеживали терапию альфакальцидолом у 1159 пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом на протяжении одного года. Практически все пациенты на момент начала исследования имели ХБП С3-5. Средняя доза альфакальцидола в начале исследования составляла 0,28 мкг в день. Средняя рСКФ за время исследования снизилась всего лишь на 2,8 мл/мин/1,73 м². Таким образом, низкие дозировки активного витамина D не оказывают повреждающего действия на почки и могут быть назначены даже на начальных стадиях ХБП.

Высокие дозировки, напротив, могут оказывать негативное влияние. Это может быть обусловлено высокой кальциевой нагрузкой на почечные структуры. Функция почек ухудшается при длительной гиперкальциемии, которая могла быть вызвана большими дозами препаратов кальция, принимаемыми в течение длительного времени [196]. Тяжелая гиперкальциемия может привести к острой почечной недостаточности из-за прямого сосудистого сужения почек и снижения объема внеклеточной жидкости [197]. Альфакальцидол, в свою очередь, имеет опосредованное действие на почки. Он является регулятором обмена кальция и фосфора, вызывает повышение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, увеличение их реабсорбции в почках, таким образом, повышая концентрацию кальция в сыворотке крови.

Таким образом, для предотвращения развития ХБП важно не допускать развитие гипокальциемии и проводить ее профилактику с целью отсутствия

наличия потребности в послеоперационном назначении больших доз альфакальцидола и препаратов кальция.

Калькулятор расчета риска снижения рСКФ после радикальной ПТЭ в повседневной врачебной практике предложен впервые. Прогноз может быть использован для разработки мер профилактики снижения рСКФ. При получении положительного прогноза (снижение рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ) таким пациентам не будут назначаться высокие дозы альфакальцидола и препаратов кальция в течение длительного времени.

Математическое моделирование

В нашем исследовании были использованы четыре метода математического моделирования: логистический регрессионный анализ, ИНС топологии многослойный персептрон, случайный лес и категориальный градиентный бустинг. Важным результатом является успешная валидация моделей случайного леса на тестовых выборках в обеих задачах, что подтверждает их способность обобщения на новые данные. С другой стороны, модели, построенные на основе логистического регрессионного анализа, не прошли валидацию, возможно, из-за предположения о линейности данных. Для их классификации требуются более сложные разделяющие поверхности.

Анализ операционных характеристик выявил, что модели, построенные с помощью методов случайного леса и категориального градиентного бустинга, в обеих задачах обладали высокой чувствительностью. Это свидетельствует о хорошей способности этих моделей правильно выявлять положительные случаи. У многослойного персептрона в первой задаче специфичность и ПЦП оказались невысокими, что может свидетельствовать о проблемах с обобщением. Во второй задаче многослойный персептрон продемонстрировал высокие значения всех операционных характеристик на обучающей выборке, в то время как операционные характеристики на тестовой выборке оказались значимо ниже, что, возможно, связано со склонностью нейронных сетей к переобучению. Случайный лес демонстрирует удовлетворительные значения ПЦП, что говорит о

стабильности модели в правильной идентификации положительных случаев. При решении первой задачи мы сравнили точность прогнозирования врачами в рутинной клинической практике и точность прогнозирования с помощью методов машинного обучения. Модели, построенные с помощью методов случайного леса и категориального градиентного бустинга, обладают преимуществами по ДЧ и ПЦОР (категориальный градиентный бустинг также обладает еще преимуществом по ПЦПР) над прогнозированием врачами в клинической практике. В свою очередь, прогнозирование с помощью логистической регрессионной модели и ИНС обладает более низкой ДС и более высокой ДЧ по сравнению с прогнозированием врачами.

В первой задаче все методы обладают сопоставимой шириной ДИ, что объясняется сбалансированностью обучающей выборки (соотношение положительных и отрицательных случаев 1,1:1). Во второй задаче ДЧ и ПЦПР обладают более широким ДИ по сравнению с ДС и ПЦОР, что связано с дисбалансом выборки – большинство наблюдений являются отрицательными случаями (соотношение положительных и отрицательных случаев 1:2,6).

Теперь оценим характеристики обучения данных моделей. Случайный лес и категориальный градиентный бустинг требуют больше времени на обучение по сравнению с многослойным персептроном и логистическим регрессионным анализом. Это следует учесть при работе с большими объемами данных или при ограниченных вычислительных ресурсах. Однако, они не требуют предварительного масштабирования количественных признаков. Это может сэкономить время и ресурсы, которые обычно затрачиваются на этап предобработки данных. Кроме того, категориальный градиентный бустинг позволяет работать напрямую с категориальными небинарными признаками, не требуя их предварительного разбиения на бинарные. Таким образом, несмотря на более длительное время обучения, случайный лес и категориальный градиентный бустинг в части случаев демонстрируют более высокие операционные характеристики, что подчеркивает их эффективность в решении задач классификации.

Ограничения исследования

В исследовании использовались данные архива рутинной медицинской практики, в связи с чем данные пациентов относились к разным периодам до операции (от 5 дней до 4 лет), а получаемая пациентами лекарственная терапия имела существенно разные длительности приема (от 2 дней до 2 лет). Лабораторные данные получены из разных медицинских учреждений регионов РФ, что могло отразиться на их согласованности и валидности.

Кроме того, наблюдения относятся к 27-летнему периоду (с 1993 по 2020 гг.), что неизбежно вызывает историческое смещение.

В связи с наличием пропусков в данных пришлось не включать в модели часть предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить обобщаемость моделей.

Оценка рСКФ проводилась через 12 месяцев после операции, а не через 3, как обозначено в рамках концепции KDIGO, в связи с ограниченной доступностью данных пациентов через 3 месяца.

В связи с небольшими объемами выборок оценка ширины некоторых ДИ для операционных характеристик моделей довольно большая, таким образом, имеется существенная неопределенность в их оценках.

ВЫВОДЫ

1. Прием нативной формы витамина D (колекальциферол) в течение 1 недели – 2 месяцев перед паратиреоидэктомией в дозах согласно потребности в насыщении витамином D ассоциирован со снижением риска развития гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии в 7 раз ($OR=0,15$, 95% ДИ (0,03; 0,51)) у пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D и сывороточной концентрацией общего кальция менее 3 ммоль/л.
2. Прием цинакальцета, деносумаба и бисфосфонатов не ассоциирован с развитием гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии: данная терапия не увеличивает и не снижает риск развития гипокальциемии у пациентов с сывороточной концентрацией общего кальция 3 ммоль/л и выше или снижением минеральной плотности костей (SD (Т-кр.) < -2,5, SD (Z-кр.) < -2).
3. Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом категориального градиентного бустинга, которая позволяет прогнозировать развитие гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: гипокальциемия правильно прогнозируется в 81%, 95% ДИ (73%; 87%) случаев и исключается в 83%, 95% ДИ (75%; 90%) случаев.
4. Пациенты с ухудшением расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии характеризовались приемом больших доз альфакальцидола.
5. Разработана система поддержки принятия врачебных решений на основе математической модели, полученной методом случайный лес, которая позволяет правильно исключать снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в 94%, 95% ДИ (88%; 98%) случаев.

6. Модели, построенные с помощью категориального градиентного бустинга и метода случайного леса, обладают некоторыми преимуществами (по операционным характеристикам на тестовой и обучающей выборке) по сравнению с моделями, построенными с помощью логистического регрессионного анализа и построения многослойного персептрона, в отношении решения задач прогнозирования гипокальциемии на 1-3 сутки после паратиреоидэктомии и ухудшения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии. Лучшие разработанные модели были программно реализованы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование разработанной математической модели для прогнозирования гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ (<http://194.87.111.169/hypocalcemia>).
2. Для профилактики гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ с риском развития гипокальциемии рекомендовано предоперационное насыщение нативным витамином D (выбор дозы колекальциферола в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению дефицита/недостаточности витамина D) [198].
3. Для исключения снижения pСКФ у пациентов через год после ПТЭ рекомендуется использование разработанной математической модели (<http://194.87.111.169/cfr>).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1,25(OH)₂D₃ – кальцитриол
25(OH)D – 25(OH) витамин D
АА – атипическая аденома
АГ – артериальная гипертония
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
ДС – диагностическая специфичность
ДИ – доверительный интервал
ДЧ – диагностическая чувствительность
ИНС – искусственные нейронные сети
КТ – компьютерная томография
МПК – минеральная плотность костей
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЭП – низкоэнергетические переломы
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОК – остеокальцин
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ЦПОР – прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
РКИ – рандомизированные контролируемые испытания
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СТХ – С-концевой телопептид коллагена I типа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФКО – фиброзно-кистозный остеоит
ХБП – хроническая болезнь почек

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

Са общ. – кальций общий

Са ион. – кальций ионизированный

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

P – фосфор

УССР – соотношение почечного клиренса кальция к креатинину

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов, И.И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2016. № 6. С. 40–77.
2. Press, D.M. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record / D.M. Press [et al.] // Surgery. 2013. Vol. 154, № 6. P. 1232–1238.
3. Yeh, M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M.W. Yeh [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, № 3. P. 1122–1129.
4. Wermers, R.A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R.A. Wermers [et al.] // J Bone Miner Res. 2006. Vol. 21, № 1. P. 171–177.
5. Mokrysheva, N.G. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update / N.G. Mokrysheva [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2023. Vol. 14. P. 1203437.
6. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4.
7. Мокрышева, Н.Г. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2012. № 5. С. 16–20.
8. Kovaleva, E.V. Influence of deficiency or insufficiency of Vitamin D on the circadian rhythm of serum calcium level / E. V. Kovaleva [et al.] // Obe Metab. 2020. Vol. 17, № 3. P. 283–291.
9. Edafe, O. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia / O. Edafe [et al.] // Br J Surg. 2014. Vol. 101, № 4. P. 307–320.

10. Erbil, Y. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy / Y. Erbil [et al.] // *Am J Surg. United States*, 2011. Vol. 201, № 5. P. 685–691.
11. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney international*. 2020. Vol. 98, № 4S. P. S1–S115.
12. Levey, A.S. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey [et al.] // *Kidney international*. 2011. Vol. 80, № 1. P. 17–28.
13. GBD C.K.D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10225. P. 709–733.
14. Мокрышева, Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме / Н.Г. Мокрышева // *Лечение и профилактика*. 2013. № 2. С. 143–152.
15. Haselager, P. Reflection Machines: Supporting Effective Human Oversight Over Medical Decision Support Systems / P. Haselager [et al.] // *Camb Q Healthc Ethics*. 2023. P. 1–10.
16. Breiman L. Random Forests / L. Breiman // *Mach Learn*. 2001. Vol. 45. P. 5–32.
17. Dorogush, A.V. CatBoost: gradient boosting with categorical features support / A.V. Dorogush, V. Ershov, A. Gulin // *Computer Science*. 2018.
18. Minisola, S. The diagnosis and management of hypercalcaemia / S. Minisola [et al.] // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h2723.
19. Madkhali, T. Primary hyperparathyroidism / T. Madkhali [et al.] // *Ulus Cerrahi Derg*. 2016. Vol. 32, № 1. P. 58–66.
20. Walker, M.D. Primary hyperparathyroidism / M.D. Walker, S.J. Silverberg // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. Vol. 14, № 2. P. 115–125.
21. Bilezikian, J.P. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism / J.P. Bilezikian, S.J. Silverberg // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350, № 17. P. 1746–1751.

22. Çalişkan, M. The effect of parathyroidectomy on bone mineral density in primary hyperparathyroidism / M. Çalişkan [et al.] // Turk J Med Sci. 2019. Vol. 49, № 6. P. 1674–1680.
23. Мокрышева, Н.Г. Околощитовидные железы / Н.Г. Мокрышева. М.: Медицинское информационное агентство, 2019. 448 с.
24. Miller, P.D. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism / P.D. Miller, J.P. Bilezikian // J Bone Miner Res. 2002. Vol. 17 Suppl 2. P. N98-102.
25. Мокрышева, Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.02 / Наталья Георгиевна Мокрышева. М., 2011. 225 с.
26. Vestergaard, P. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism / P. Vestergaard [et al.] // BMJ. 2000. Vol. 321, № 7261. P. 598–602.
27. Stein, E.M. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women / E.M. Stein [et al.] // J Bone Miner Res. 2013. Vol. 28, № 5. P. 1029–1040.
28. Khosla, S. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study / S. Khosla [et al.] // J Bone Miner Res. 1999. Vol. 14, № 10. P. 1700–1707.
29. Vignali, E. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. Vignali [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94, № 7. P. 2306–2312.
30. Hans, D. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study / D. Hans [et al.] // J Bone Miner Res. 2011. Vol. 26, № 11. P. 2762–2769.
31. Silva, B.C. Trabecular bone score (TBS)--a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism / B.C. Silva [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, № 5. P. 1963–1970.

32. Rejnmark, L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism / L. Rejnmark, P. Vestergaard, L. Mosekilde // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, № 8. P. 2377–2385.
33. Moe O.W. Kidney stones: pathophysiology and medical management / O.W. Moe // *Lancet.* 2006. Vol. 367, № 9507. P. 333–344.
34. Bilezikian, J.P. Primary hyperparathyroidism / J.P. Bilezikian [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16033.
35. Yamashita, H. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism / H. Yamashita [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2003. Vol. 148, № 6. P. 597–602.
36. Bouzidi, H. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism? / H. Bouzidi, D. de Brauwere, M. Daudon // *Nephrol Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, № 2. P. 565–572.
37. Silverberg, S.J. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / S.J. Silverberg [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, № 10. P. 3580–3594.
38. Cipriani, C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology / C. Cipriani [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100, № 4. P. 1309–1315.
39. Martinez, I. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure / I. Martinez // *Am J Kidney Dis.* 1997. Vol. 29, № 4. P. 496–502.
40. Walker, M.D. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism / M.D. Walker [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, № 5. P. 1885–1892.
41. Gianotti, L. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism / L. Gianotti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91, № 8. P. 3011–3016.

42. Tassone, F. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism / F. Tassone [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, № 11. P. 4458–4461.
43. Hedbäck, G. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update / G. Hedbäck, A. Odén // *Eur J Clin Invest.* 1998. Vol. 28, № 4. P. 271–276.
44. Muthukrishnan, J. Distal renal tubular acidosis due to primary hyperparathyroidism / J. Muthukrishnan [et al.] // *Endocr Pract.* 2008. Vol. 14, № 9. P. 1133–1136.
45. Corbetta, S. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism / S. Corbetta [et al.] // *J Endocrinol Invest.* 2005. Vol. 28, № 2. P. 122–128.
46. Мирная, С.С. Концентрационная функция почек у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / С.С. Мирная [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* 2015. № 3. С. 36–40.
47. Bilezikian, J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop / J.P. Bilezikian [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, № 10. P. 3561–3569.
48. Christensen, S.E. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods / S.E. Christensen [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008. Vol. 69, № 5. P. 713–720.
49. Khan, A.A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A.A. Khan [et al.] // *Osteoporos Int.* 2017. Vol. 28, № 1. P. 1–19.
50. Syed, Z. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism / Z. Syed, A. Khan // *Endocr Pract.* 2000. Vol. 6, № 5. P. 385–388.

51. Bilezikian, J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop / J.P. Bilezikian, A.A. Khan, J.T.J. Potts // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, № 2. P. 335–339.
52. Rudin, A. V Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy / A. Rudin [et al.] // *World J Surg.* 2019. Vol. 43, № 6. P. 1538–1543.
53. Silverberg, S.J. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery / S.J. Silverberg [et al.] // *N Engl J Med.* 1999. Vol. 341, № 17. P. 1249–1255.
54. Vestergaard, P. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *BMJ.* 2003. Vol. 327, № 7414. P. 530–534.
55. Kouvaraki, M.A. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery / M.A. Kouvaraki [et al.] // *Surgery.* 2006. Vol. 139, № 4. P. 527–534.
56. Vestergaard, P. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *World J Surg.* 2003. Vol. 27, № 3. P. 343–349.
57. Tassone, F. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism / F. Tassone [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100, № 8. P. 3069–3073.
58. Rose, D.M. Long-term management and outcome of parathyroidectomy for sporadic primary multiple-gland disease / D.M. Rose [et al.] // *Arch Surg.* 2001. Vol. 136, № 6. P. 621–626.
59. Sivula, A. Long-term health risk of primary hyperparathyroidism: the effect of surgery / A. Sivula, R. Pelkonen // *Ann Med.* 1996. Vol. 28, № 2. P. 95–100.
60. Norenstedt, S. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a

- randomized double-blind study / S. Norenstedt [et al.] // Eur J Endocrinol. 2013. Vol. 169, № 6. P. 795–804.
61. Shah, V.N. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism / V.N. Shah [et al.] // J Postgrad Med. 2012. Vol. 58, № 2. P. 107–111.
 62. Silverberg, S.J. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. / S.J. Silverberg, I. Brown, J.P. Bilezikian // Am J Med. 2002. Vol. 113, № 8. P. 681–684.
 63. VanderWalde, L.H. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism / L.H. VanderWalde, I.-L.A. Liu, P.I. Haigh // World J Surg. 2009. Vol. 33, № 3. P. 406–411.
 64. Fang, W.-L. The management of high-risk patients with primary hyperparathyroidism - minimally invasive parathyroidectomy vs. medical treatment / W.-L. Fang [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2008. Vol. 68, № 4. P. 520–528.
 65. Rao, D.S. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism / D.S. Rao [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2004. Vol. 89, № 11. P. 5415–5422.
 66. Rubin, M.R. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years / M.R. Rubin [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2008. Vol. 93, № 9. P. 3462–3470.
 67. Wilhelm, S.M. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism / S.M. Wilhelm [et al.] // JAMA Surg. 2016. Vol. 151, № 10. P. 959–968.
 68. Mollerup, C.L. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. / C.L. Mollerup [et al.] // BMJ. 2002. Vol. 325, № 7368. P. 807.
 69. Broulik, P.D. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism / P.D. Broulik [et al.] // Int J Endocrinol. 2011. Vol. 2011. P. 309068.

70. Heyliger, A. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism / A. Heyliger [et al.] // *Surgery*. 2009. Vol. 146, № 6. P. 1042–1047.
71. McMahon, D.J. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis / D.J. McMahon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, № 12. P. 4399–4407.
72. Nilsson, I.-L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / I.-L. Nilsson [et al.] // *Surgery*. 2005. Vol. 137, № 6. P. 632–638.
73. Almqvist, E.G. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy / E.G. Almqvist [et al.] // *Surgery*. 2002. Vol. 132, № 6. P. 1126–1132; discussion 1132.
74. Udelsman, R. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / R. Udelsman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, № 10. P. 3595–3606.
75. Володичева, В.Л. Оценка динамики состояния костно-мышечной системы у пациентов с ремиссией первичного гиперпаратиреоза в послеоперационном периоде / В.Л. Володичева [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. 2022. № 3. С. 29–30.
76. Mittendorf, E.A. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management / E.A. Mittendorf, J.I. Merlino, C.R. McHenry // *Am Surg*. 2004. Vol. 70, № 2. P. 114–120.
77. Witteveen, J.E. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature / J.E. Witteveen [et al.] // *Eur J Endocrinol*. 2013. Vol. 168, № 3. P. R45-53.

78. Allendorf, J. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism / J. Allendorf [et al.] // *World J Surg.* 2007. Vol. 31, № 11. P. 2075–2080.
79. Kald, B.A. Risk assessment for severe postoperative hypocalcaemia after neck exploration for primary hyperparathyroidism/ B.A. Kald [et al.] // *Scand J Surg.* 2005. Vol. 94, № 3. P. 216–220.
80. Stewart, Z.A. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy / Z.A. Stewart [et al.] // *Surgery.* 2005. Vol. 138, № 6. P. 1016–1018.
81. Strickland, P.L. Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia? / P.L. Strickland, J. Recabaren // *Am Surg.* 2002. Vol. 68, № 12. P. 1080–1082.
82. Bergenfelz, A. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism / A. Bergenfelz [et al.] // *Br J Surg.* 2005. Vol. 92, № 2. P. 190–197.
83. Chang, Y.K. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy / Y.K. Chang, B.H.H. Lang // *Gland Surg.* 2017. Vol. 6, № Suppl 1. P. S20–S29.
84. Hallgrimsson, P. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients / P. Hallgrimsson [et al.] // *World J Surg.* 2012. Vol. 36, № 8. P. 1933–1942.
85. Bergenfelz, A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients / A. Bergenfelz [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* 2008. Vol. 393, № 5. P. 667–673.
86. Acharya, R. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study / R. Acharya [et al.] // *Ann R Coll Surg Engl.* 2022. Vol. 104, № 1. P. 41–47.

87. Bilezikian, J.P. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities-- New York and Beijing / J.P. Bilezikian [et al.] // *Int J Fertil Womens Med*. 2000. Vol. 45, № 2. P. 158–165.
88. Bandeira, F. Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism / F. Bandeira [et al.] // *Endocr Pract*. 2002. Vol. 8, № 4. P. 266–270.
89. Moosgaard, B. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism / B. Moosgaard [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. Vol. 63, № 5. P. 506–513.
90. Stein, E.M. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism / E.M. Stein [et al.] // *Bone*. 2011. Vol. 48, № 3. P. 557–561.
91. Brossard, J.H. Inhibition of 1,25(OH)₂D production by hypercalcemia in osteitis fibrosa cystica: influence on parathyroid hormone secretion and hungry bone disease / J.H. Brossard [et al.] // *Bone Miner*. 1993. Vol. 23, № 1. P. 15–26.
92. Gurevich, Y. Possible prevention of hungry bone syndrome following parathyroidectomy by preoperative use of pamidronate / Y. Gurevich, L. Poretsky // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008. Vol. 138, № 3. P. 403–404.
93. Lee, I.-T. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism / I.-T. Lee [et al.] // *J Bone Miner Metab*. 2006. Vol. 24, № 3. P. 255–258.
94. Malabu, U.H. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases / U.H. Malabu, M.A. Founda // *Med J Malaysia*. 2007. Vol. 62, № 5. P. 394–397.
95. França, T.C.P.T. Bisphosphonates can reduce bone hunger after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica / França de T.C.P.T. [et al.] // *Rev Bras Reumatol*. 2011. Vol. 51, № 2. P. 131–137.

96. Corsello, S.M. Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid / S.M. Corsello [et al.] // *Hormones (Athens)*. 2010. Vol. 9, № 4. P. 338–342.
97. Mayilvaganan, S. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism / S. Mayilvaganan, H.A. Vijaya Sarathi, C. Shivaprasad // *Indian J Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 21, № 1. P. 76–79.
98. Russell, R.G.G. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy / R.G.G. Russell [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. 2007. Vol. 1117. P. 209–257.
99. Ho, J.W. Bisphosphonate stimulation of osteoblasts and osteoblastic metastasis as a mechanism of hypocalcaemia / J.W. Ho // *Med Hypotheses*. 2012. Vol. 78, № 3. P. 377–379.
100. Chennuru, S. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid / S. Chennuru, J. Koduri, M.A. Baumann // *Intern Med J*. 2008. Vol. 38, № 8. P. 635–637.
101. Ding, X. Prolonged administration of bisphosphonates is well-tolerated and effective for skeletal-related events in Chinese breast cancer patients with bone metastasis / X. Ding [et al.] // *Breast*. 2012. Vol. 21, № 4. P. 544–549.
102. Sankaran, S. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis / S. Sankaran [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, № 4. P. 1653–1662.
103. Segula, D. Long term outcome of bisphosphonate therapy in patients with primary hyperparathyroidism / D. Segula [et al.] // *Int J Clin Med*. 2014. Vol. 5, № 5. P. 829–835.
104. Yeh, M.W. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study / M.W. Yeh [et al.] // *Ann Intern Med*. 2016. Vol. 164, № 11. P. 715–723.

105. Vera, L. Five-year longitudinal evaluation of mild primary hyperparathyroidism - medical treatment versus clinical observation / L. Vera [et al.] // *Endokrynol Pol.* 2014. Vol. 65, № 6. P. 456–463.
106. Pittman, K. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures / K. Pittman [et al.] // *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017. Vol. 13, № 4. P. 266–276.
107. Ishikawa, K. High bone turnover elevates the risk of denosumab-induced hypocalcemia in women with postmenopausal osteoporosis / K. Ishikawa [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 1831–1840.
108. Thongprayoon, C. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies / C. Thongprayoon [et al.] // *Osteoporos Int.* 2018. Vol. 29, № 8. P. 1737–1745.
109. Tsvetov, G. Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis: can you know who will get low? / G. Tsvetov [et al.] // *Osteoporos Int.* 2020. Vol. 31, № 4. P. 655–665.
110. Kim, K.J. A Simple-to-Use Score for Identifying Individuals at High Risk of Denosumab-Associated Hypocalcemia in Postmenopausal Osteoporosis: A Real-World Cohort Study / K.J. Kim [et al.] // *Calcif Tissue Int.* 2020. Vol. 107, № 6. P. 567–575.
111. Qi, W.-X. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies / W.-X. Qi [et al.] // *Curr Med Res Opin.* 2013. Vol. 29, № 9. P. 1067–1073.
112. Leere, J.S. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. / J.S. Leere [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. Vol. 8, № 5. P. 407–417.
113. Nemeth, E.F. Allosteric modulators of the extracellular calcium receptor / E.F. Nemeth // *Drug Discov Today Technol.* 2013. Vol. 10, № 2. P. e277-84.

114. Peacock, M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study / M. Peacock [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94, № 12. P. 4860–4867.
115. Faggiano, A. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism / A. Faggiano [et al.] // Endocrine. 2011. Vol. 39, № 3. P. 283–287.
116. Маганева, И.С. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом / И.С. Маганева [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2021. № 6. С. 68–79.
117. Walker, M.D. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation / M.D. Walker [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100, № 9. P. 3443–3451.
118. Маганева, И.С. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / И.С. Маганева // Проблемы эндокринологии. 2019. № 5. С. 300–210.
119. Shah, V.N. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. / V.N. Shah [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2014. Vol. 80, № 6. P. 797–803.
120. Rolighed, L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism / L. Rolighed, J. Bollerslev, L. Mosekilde // Curr Drug Saf. 2011. Vol. 6, № 2. P. 100–107.
121. Гухман В.Б. Краткая история науки, техники и информатики: учебное пособие / В.Б. Гухман. Москва ; Берлин : Директ-Медиа, 2017. 170 с.
122. «Цифровая экономика Российской Федерации» (Утв. Распоряжением Правительства РФ от 28 июля 2017 г. № 1632-р).

123. «Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации до 2025 г.» (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254).
124. Косяков М. Введение в распределенные вычисления / М. Косяков. СПб: НИУ ИТМО, 2014. – 155 с.
125. Зарубина, Т.В. Медицинская информатика в здравоохранении России / Т.В. Зарубина, Б.А. Кобринский, В.Г. Кудрина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. № 6. С. 72-80.
126. «Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года» (Указ Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации»).
127. Технологии искусственного интеллекта. Агентство промышленного развития Москвы [Электронный ресурс]. 2019. URL: [https://apr.moscow/content/data/5/Технологии искусственного интеллекта.pdf](https://apr.moscow/content/data/5/Технологии%20искусственного%20интеллекта.pdf).
128. Reddy R. The challenge of artificial intelligence / R. Reddy // Computer (Long Beach Calif). 1996. Vol. 29, № 10. P. 86–98.
129. Langley, P. Approaches to machine learning / P Langley., J. Carbonell // Journal of the American Society for Information Science. 1984. Vol. 35. P. 306–316.
130. LeCun, Y. Deep learning / Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton // Nature. 2015. Vol. 521. P. 436–444.
131. Murphy, K.P. Machine learning: a probabilistic perspective / K.P. Murphy // The MIT Press. 2012. 1067 p.
132. Bishop, C. Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics) / C. Bishop // Springer Science+Business Media, LLC, 2006. 738 p.
133. Bian, J. The rapid growth of intelligent systems in health and health care / J. Bian, F. Modave // Health Informatics J. 2020. Vol. 26, № 1. P. 5–7.

134. Реброва, О.Ю. Эффективность систем поддержки принятия врачебных решений: способы и результаты оценки / О.Ю. Реброва // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. № 4. С. 148-155.
135. Wang, C. Artificial intelligence enhanced sensors - enabling technologies to next-generation healthcare and biomedical platform / C. Wang [et al.] // Bioelectron Med. 2023. Vol. 9, № 1. P. 17.
136. Miotto, R. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. / R. Miotto [et al.] // Brief Bioinform. 2018. Vol. 19, № 6. P. 1236–1246.
137. Black, A.D. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview / A.D. Black [et al.] // PLoS Med. 2011. Vol. 8, № 1. P. e1000387.
138. Pombo, N. Knowledge discovery in clinical decision support systems for pain management: a systematic review / N. Pombo, P. Araújo, J. Viana // Artif Intell Med. 2014. Vol. 60, № 1. P. 1–11.
139. Tan, K.R. Evaluation of Machine Learning Methods Developed for Prediction of Diabetes Complications: A Systematic Review / K.R. Tan [et al.] // J Diabetes Sci Technol. 2023. Vol. 17, № 2. P. 474–489.
140. Liu, C. A Practical Mathematic Method to Predict and Manage Hypocalcemia After Parathyroidectomy and Thyroidectomy / C. Liu [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. 2020. Vol. 129, № 1. P. 70–77.
141. Sun, L. Preoperative serum alkaline phosphatase: a predictive factor for early hypocalcaemia following parathyroidectomy of primary hyperparathyroidism / L. Sun, X. He, T. Liu // Chin Med J (Engl). 2014. Vol. 127, № 18. P. 3259–3264.
142. Eremkina, A. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism / A. Eremkina [et al.] // Endocr Connect. 2020. Vol. 9, № 10. P. 1019–1027.
143. Pludowski, P. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. 2018. Vol. 175. P. 125–135.

144. Jawaid, I. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management / I. Jawaid, S. Rajesh // Br J Gen Pract. 2020. Vol. 70, № 696. P. 362–363.
145. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021.
146. WHO Scientific Group Technical Report. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report [Electronic resource]. 2007. URL: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
147. Остеопороз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4.
148. Nelson, H.D. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) / H.D. Nelson [et al.] // Rockville (MD), 2010.
149. Bonnick, S. Bone Densitometry in Clinical Practice / S. Bonnick. 2004. 411 p.
150. Хан, J. Data Mining. Concepts and Techniques - 3rd ed. / J. Han, M. Kamber, J. Pei. 2012. 702 p.
151. Pedregosa, F. Scikit-learn: Machine Learning in Python / F. Pedregosa [et al.] // Journal of Machine Learning Research. 2011. Vol. 12. P. 2825–2830.
152. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. М.: Медиа Сфера, 2003. 312 с.
153. Müller, A.C. Introduction to Machine Learning with Python. A Guide for Data Scientists / A.C. Müller, S. Guido. 2017. 378 p.
154. Nunes da Silva, I. Artificial Neural Networks. A Practical Course / I. Nunes da Silva [et al.]. 2016. 307 p.
155. Daumé, H. A Course in Machine Learning / H. Daumé. 2015. 193 p.
156. CatBoost [Electronic resource]. URL: https://catboost.ai/en/docs/concepts/output-data_model-value-output.

157. Glasserman, P. Linear Classifiers Under Infinite Imbalance / P. Glasserman, M. Li. 2023.
158. Fallah, F. Hierarchical Quadratic Random Forest Classifier / F. Fallah. 2023.
159. Molnar, C. Interpretable Machine Learning. A Guide for Making Black Box Models Explainable / C. Molnar. 2023. 328 p.
160. Bilezikian, J.P. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop / J.P. Bilezikian [et al.] // J Bone Miner Res. 2022. Vol. 37, № 11. P. 2293–2314.
161. Mc Donald, D. Treatment of hypercalcaemia of malignancy in adults / D. Mc Donald, M.T. Drake, R.K. Crowley // Clin Med (Lond). 2023. Vol. 23, № 5. P. 503–507.
162. Yanevskaya, L.G. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy / L.G. Yanevskaya [et al.] // Endocr Connect. 2021. Vol. 10, № 2. P. 248–255.
163. Rajput, S. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis / S. Rajput [et al.] // Frontiers in endocrinology. 2023. Vol. 14. P. 1098841.
164. Kumar, A. Bisphosphonates prevent the hungry bone syndrome / A. Kumar, S.H. Ralston // Nephron. 1996. Vol. 74, № 4. P. 729.
165. Demirci, H. A longstanding hungry bone syndrome / H. Demirci [et al.] // Endocrinologist. 2007. Vol. 17. P. 10–12.
166. Davies, D.R. Complications after parathyroidectomy. Fractures from low calcium and magnesium convulsions / D.R. Davies, M. Friedman // J Bone Joint Surg Br. 1966. Vol. 48, № 1. P. 117–126.
167. Yong, T.Y. Mediastinal parathyroid carcinoma presenting with severe skeletal manifestations / T.Y. Yong, J.Y.Z. Li // J Bone Miner Metab. 2010. Vol. 28, № 5. P. 591–594.

168. Fraser, D.R. Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone / D.R. Fraser, E. Kodicek // *Nat New Biol.* 1973. Vol. 241, № 110. P. 163–166.
169. Wang, X. 25-Hydroxyvitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels in Patients With Primary Hyperparathyroidism Before and After Parathyroidectomy / X. Wang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 171.
170. Bikle, D.D. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions / D.D. Bikle, J. Schwartz // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 317.
171. Clements, M.R. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency / M.R. Clements [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992. Vol. 37, № 1. P. 17–27.
172. Walker, M.D. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship / M.D. Walker, J.P. Bilezikian // *Endocrine.* 2017. Vol. 55, № 1. P. 3–5.
173. Rao, D.S. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective / D.S. Rao [et al.] // *J Bone Miner Res.* 2002. Vol. 17 Suppl 2. P. N75-80.
174. Soares, C.S.P. Preoperative vitamin D level as a post-total thyroidectomy hypocalcemia predictor: a prospective study / C.S.P. Soares, J.V. Tagliarini, G.M.F.S. Mazeto // *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 87, № 1. P. 85–89.
175. Kirkby-Bott, J. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy / J. Kirkby-Bott [et al.] // *World J Surg.* 2011. Vol. 35, № 2. P. 324–330.
176. Salman, M.A. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study / M.A. Salman [et al.] // *Scand J Surg.* 2021. Vol. 110, № 3. P. 329–334.

177. Loke, S.C. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictor for hypocalcemia post-parathyroid adenectomy / S.C. Loke [et al.] // *Int J Med Sci.* 2012. Vol. 9, № 7. P. 611–616.
178. Press, D. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / D. Press [et al.] // *Surgery.* 2011. Vol. 150, № 6. P. 1061–1068.
179. Kidwai, S.M. Risk stratification for outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications / S.M. Kidwai [et al.] // *Am J Otolaryngol.* 2017. Vol. 38, № 1. P. 26–30.
180. Sekhar, S. Parathyroid Hormone as a Marker for Predicting the Severity of Hypocalcaemia Following Parathyroidectomy / S. Sekhar [et al.] // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. Vol. 67, № 4. P. 407–411.
181. Zamboni, W.A. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy / W.A. Zamboni, R. Folse // *Am J Surg.* 1986. Vol. 152, № 6. P. 611–615.
182. Kaderli, R.M. Primary hyperparathyroidism: Dynamic postoperative metabolic changes / R.M. Kaderli [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018. Vol. 88, № 1. P. 129–138.
183. Kaderli, R.M. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism / R.M. Kaderli [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2018. Vol. 178, № 1. P. 1–9.
184. Guillén Martínez, A.J. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / A.J. Guillén Martínez [et al.] // *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020. Vol. 67, № 5. P. 310–316.
185. Kaya, C. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? / C. Kaya [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 60, № 5. P. 465–471.

186. Jakubauskas, M. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / M. Jakubauskas, V. Beiša, K. Strupas // *Acta Med Litu.* 2018. Vol. 25, № 1. P. 45–51.
187. Brasier, A.R. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery / A.R. Brasier, S.R. Nussbaum // *Am J Med.* 1988. Vol. 84, № 4. P. 654–660.
188. Unsal, I.O. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy / I.O. Unsal [et al.] // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 9895.
189. Nair, C.G. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study / C.G. Nair [et al.] // *Int J Surg.* 2016. Vol. 36, № Pt A. P. 383–387.
190. Кутырина, И.М. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.М. Кутырина [и др.] // *Клиническая нефрология.* 2015. № 4. P. 4–29.
191. Seibel, M.J. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability / M.J. Seibel // *Clin Biochem Rev.* 2005. Vol. 26, № 4. P. 97–122.
192. Walker, M.D. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism / M.D. Walker [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97, № 5. P. 1501–1507.
193. Bianchi, M.L. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure / M.L. Bianchi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* 1994. Vol. 9, № 11. P. 1595–1599.
194. Hamdy, N.A. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure / N.A. Hamdy [et al.] // *BMJ.* 1995. Vol. 310, № 6976. P. 358–363.
195. Reichel, H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease / H. Reichel // *Nephron Clin Pract.* 2010. Vol. 114, № 4. P. c268-76.

196. Çalışkan, M. Factors associated with glomerular filtration rate variation in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy / M. Çalışkan [et al.] // Turk J Med Sci. 2019. Vol. 49, № 1. P. 295–300.
197. Lamas, C. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes / C. Lamas [et al.] // Endocr Connect. 2019. Vol. 8, № 10. P. 1416–1424.
198. Дедов, И.И. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D / И.И. Дедов [и др.] // Остеопороз и остеопатии. 2021. № 4. С. 4–26.