

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ АЛЕНДРОНАТОМ И ПРЕДИКТОРЫ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ (ПГПТ) В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

акад. РАН и РАМН, д.м.н., проф. И.И. ДЕДОВ, асп. А.В. БЕЛЯЕВА*, к.м.н., в.н.с. Н.Г. МОКРЫШЕВА, д.м.н., проф., зав. отд. Л.Я. РОЖИНСКАЯ, асп. С.С. МИРНАЯ, д.б.н., г.н.с. Г.С. КОЛЕСНИКОВА, зав. лаб. А.В. ЛЬИН, врач, к.м.н. Н.И. САЗОНОВА, в.н.с., к.м.н. Т.О. ЧЕРНОВА, врач А.М. АРТЕМОВА
Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(Директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное заболевание, часто ассоциированное со снижением МПК и остеопорозом. В отсутствие хирургического лечения коррекция поражения костей становится основной задачей лечения. Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность применения алендроната у пациенток с ПГПТ, осложненным остеопорозом. В исследование включали женщин в постменопаузе, страдающих ПГПТ, не соответствующих критериям для оперативного лечения или которым оно не было проведено в силу различных причин. 55 пациенток с остеопорозом или остеопенией получали алендронат 70 мг 1 раз в неделю, 43 пациентки без остеопороза или не имеющие возможности получать алендронат оставлены под наблюдение. Результаты: в группе алендроната за 2 года выявлен достоверный прирост МПК в L_1-L_4 $+4,0 \pm 4,2\%$, Neck $+2,2 \pm 4,4\%$, TH $+2,3 \pm 4,5\%$. В группе наблюдения выявлено достоверное снижение МПК в L_1-L_4 $-4,2 \pm 4,0\%$, TH $-3,5 \pm 3,8\%$, R33% $-4,0 \pm 6,5\%$. Статистически достоверные различия между группами выявлены в отделах L_1-L_4 ($p=0,00004$), Neck ($p=0,005$), TH ($p=0,001$), R33% ($p=0,006$).

Прием алендроната сопровождался снижением Саобщ (за 1 год $-4,3 \pm 5,4\%$, $p=0,00005$, за 2 года $-2,7 \pm 6,4\%$, $p=0,04$) и Сасут (с $8,5$ ммоль/сут до $6,3$ ммоль/сут за 1 год, $p=0,007$) при отсутствии динамики ПТГ, а также снижением уровня СТх на 66% за 1 год и на 60% за 2 года и ОК на 39% и на 27% , соответственно, $p<0,01$. Одновременно с этим, в группе наблюдения достоверного изменения уровня кальциемии и ПТГ не произошло, а суточная кальциурия возросла с $7,0$ до $7,7$ ммоль/с, $p=0,003$, также как и уровень СТх, который увеличился на 53% , $p=0,01$ за 2 года. Применение алендроната у пациенток в менопаузе с ПГПТ эффективно повышает МПК трабекулярных отделов и предотвращает потерю МПК кортикальной костной ткани. Для достижения терапевтического результата в отделах, богатых кортикальной костной тканью, требуется не менее 2 лет терапии. Пациентки, получающие лечение, должны находиться под врачебным контролем для своевременного выявления прогрессирования ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, остеопороз, алендронат, постменопауза.



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения алендроната у пациенток с ПГПТ, осложненным остеопорозом

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были пациентки в постменопаузе, обратившиеся за консультацией по поводу ПГПТ в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий в период с января 2006 года по январь 2008.

Критерием установления диагноза ПГПТ являлись: повышение уровня интактного паратгормона (ПТГ) в сочетании с повышенным уровнем общего кальция ($Ca_{общ}$) и/или ионизированного кальция (Ca^{2+}), измеренных не менее двух раз; наличие образования околощитовидной железы (ОЩЖ), выявленного при помощи ультразвукового исследования, скинтиграфии с технетрилом или мультиспиральной компьютерной томографии.

Критерии включения в исследование: пациентки в менопаузе (физиологической или хирургической) с установленным диагнозом ПГПТ. **Критерии исключения** из исследования: вторичный и третичный гиперпаратиреоз на фоне первичных заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта, остеомалации, терапии противосудорожными препаратами, тиазидными диуретиками, препаратами лития. Синдром МЭН I и II типа. Наличие тяжелых соматических заболеваний, в том числе ПГПТ, сопровождающегося хронической почечной недостаточностью со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин. Прием

препаратов, оказывающих выраженное влияние на костную ткань (заместительной гормональной терапии, бисфосфонатов, кальцитонина, солей стронция и фтора, терипаратида), в течение 5 лет, предшествующих исследованию в прошлом.

Обследование и лечение пациенток выполнено на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ. Всего в исследование было включено 98 женщин с ПГПТ в постменопаузе, отвечающих выше указанным критериям, разделенных на 2 группы: группа лечения (алендронатом) и группа наблюдения. В табл.1 представлены базальные характеристики пациенток с ПГПТ.

Всем пациенткам был проведен сбор анамнеза и следующее клиничко-лабораторное обследование. Измерение роста и веса, определение интактного ПТГ (норма $15-65$ пг/мл), биохимический анализ крови: $Ca_{общ}$ (норма $2,15-2,55$ ммоль/л), Ca^{2+} (норма $1,03-1,29$ ммоль/л), неорганический фосфат (Р, норма, $0,87-1,45$ ммоль/л), общая щелочная фосфатаза (ЩФ, норма, $0-270$ МЕд/л), креатинин (норма, $40-80$ мкмоль/л); биохимический анализ суточной мочи на Са ($Ca_{сут}$, норма $2,5-7,5$ ммоль/сут) и тощаковой мочи на Са/креатинин (норма, $0,1-0,8$), двухэнергетическая рентгеновская денситометрия позвоночника, лучевой кости и проксимального отдела бедра, ультразвуковое исследование ОЩЖ, почек. В дополнение к этому 28 пациенткам из группы наблюдения и 37 из группы алендроната исходно и в динамике был измерен уровень маркеров костного обмена: остеокальцина (ОК, норма до $41,3$ нг/мл) и β изомера С-терминального телопептида молекулы коллагена I типа (СТх, норма до $0,60$ нг/мл). 17 пациенткам группы наблюдения и 20 группы алендроната измерен уровень $25(OH)D$ (норма $15-80$ нг/мл). Денситометрия лучевой кости исходно и в динамике была проведена 33 пациенткам в группе наблюдения и 50 в группе алендроната.

Ca_{общ}, P, ЩФ, креатинин в сыворотке и Ca (общий) и креатинин в моче определялись на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами (Roche), Ca²⁺ в цельной крови - ионселективным методом на анализаторе EasyLyte (Medica). ПТГ, ОК и СТх в сыворотке крови — методом усиленной электрохемилюминисценции на анализаторе Cobas 6000 (Roche). МПК в поясничных позвонках (L₂₋₄), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), большом вертеле (Troch)), всем бедре (ТН) и лучевой кости (ультрадистальном отделе (R_{уд}), средней трети (R_{33%}), всей лучевой кости (RT)) была измерена методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy «GE Lunar».

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault): СКФ (мл/мин) = 1,05 x [140 — возраст] x масса тела (кг)/ креатинин (мкмоль/л).

Обследование проводилось к моменту включения в исследование (базальная точка), через 1 и 2 года.

Статистика. Статистический анализ был проведен с использованием ПП Статистика 6.0 (StatSoft). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, дисперсионного анализа для повторных измерений, критериев Манна-Уитни и Вилкоксона в зависимости от вида распределения и связанности групп. При анализе изменения МПК лучевой кости проводилось преобразование переменной в $\ln(R_{33\%})$ по формуле: $\ln(R_{33\%}) = \text{Log}(\text{МПК}_{R_{33\%}})$, что позволило использовать параметрические методы. Анализ предикторов изменения МПК осуществлялся с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена.

На основании предварительных данных, объем групп, требуемый для выявления 3% прироста в поясничном отделе позвоночника на фоне приема алендроната, ($\alpha=0,05$, $\beta=0,90$) должен составить не менее 39 пациенток в каждой группе, в средней трети лучевой кости ($\alpha=0,05$, $\beta=0,65$) не менее 65 пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с заявленными критериями было обследовано 98 женщин, из которых 55 получали алендронат (фосамакс, Merck Sharp & Dohme) 70 мг еженедельно (группа алендроната — 1), 43 находились под динамическим наблюдением (группа наблюдения — 2). В группе алендроната у 53 пациенток выявлен остеопороз, у 2 остеопения, алендронат им был назначен в связи с наличием дополнительных факторов риска переломов. В группу наблюдения вошли 32 пациентки с остеопорозом и 11 с остеопенией или нормальной МПК. В отдельных случаях им назначалась гипокальциемическая диета, обильное питье, препараты витамина D. Основными причинами отказа или отсрочки оперативного лечения стали сопутствующие заболевания в сочетании с отсутствием жизненных показаний к проведению операции, мягкая форма ПГПТ и отказ пациентки от операции. Отказ от приема алендроната у пациенток с остеопорозом был связан с материальными трудностями.

Пациентки, которым было назначено лечение алендронатом, были старше, имели более низкие показатели ИМТ, СКФ, и МПК всех отделов и более высокую кальциурию, чем пациентки, оставленные под наблюдение. В обеих группах наихудший показатель МПК наблюдался в средней трети лучевой кости — области наиболее богатой кортикальной костной тканью (табл.1). Уровень ПТГ, Ca, P сыворотки, ЩФ, ОК, СТх, объема и максимального линейного размера пораженной ОЩЖ достоверно не различался между группами. Повышение маркеров костного обмена, СТх и ОК, было сопоставимым в обеих группах, при этом маркер костной резорбции СТх был повышен в большей степени, чем маркер, костеобразования — ОК. В обеих группах отмечался дефицит или гиповитаминоз D. В целом группу алендроната

составили более тяжелые пациентки, чем группу наблюдения. Из группы наблюдения 36 пациенток было проследжено в течение 1 года, 20 в течение 2 лет. Из группы алендроната все 55 пациенток проследжены в течение 1 года, 31 — в течение 2 лет.

Динамика симптомов и признаков ПГПТ и нежелательные явления при назначении алендроната. За время исследования признаки прогрессирования заболевания отмечены у 15 пациенток (27%) из группы алендроната и у 17 (40%) из группы наблюдения. Среди причин ухудшения в группе алендроната были следующие: повышение Ca_{общ} более чем на 0,25 ммоль/л наблюдалось у 1 (2%) пациентки, увеличение Ca_{сут} более 10 ммоль/сут, при том, что исходно кальциурия была в норме у 2 (4%), развитие остеопороза из остеопении у 1 (2%), низкотравматический перелом у 1 (2%), снижение роста более 2 см за 1 год у 6 (11%), появление или усугубление нефролитиаза у 5 (9%) пациентов. В группе наблюдения повышение Ca_{общ} наблюдалось у 4 (9%) пациенток, Ca_{сут} у 5 (12%), развитие остеопении или остеопороза (исходно была норма/osteопения) у 5 (12%), низкотравматический перелом у 1 (2%), снижение роста более 2 см за 1 год у 2 (5%), появление или усугубление нефролитиаза у 5 (12%) пациенток, обострение язвенной болезни желудка у 1 (2%) пациентки, снижение СКФ с 63 до 50 мл/мин у 1 (2%) пациентки. Из нежелательных явлений на фоне приема алендроната можно отметить только возникновение головных болей через 9 месяцев после начала лечения у одной пациентки, имеющей энцефалопатию смешанного генеза, в связи с чем она прервала курс лечения. В обеих группах средний уровень СКФ статистически достоверно не изменился.

Изменения МПК в процессе наблюдения или лечения.

У пациенток 1 группы, принимавших алендронат, уже через 1 год выявлен достоверный прирост МПК в L₂₋₄ +3,5±4,5% (M±sd) [95%ДИ для среднего 1,8; 5,2], в Neck +1,5±4,3%, [95%ДИ 0,2; 2,8], в Troch +2,5±5,0%, [95%ДИ 1,0; 4,0], ТН +2,2±3,7%, [1,1; 3,3]. В течение второго года темп прироста МПК в этих отделах значительно снизился, в лучевой кости, наоборот, больший прирост наблюдался в течение второго года лечения. По сравнению с базальным уровнем относительный прирост МПК за 2 года составил в L₂₋₄ +4,0±4,2%, [95%ДИ 1,7; 6,3], Neck +2,2±4,4%, [95%ДИ 0,5; 3,9], Troch +1,7±7,3%, [95%ДИ -1,1; 4,5], ТН +2,3±4,5%, [95%ДИ 0,6; 4,0], R_{уд} +6,2±17,2%, [95%ДИ -0,8; 13,3], R_{33%} +3,5±9,2%, [95%ДИ -0,3; 7,3], RT +3,2±8,6%, [95%ДИ -0,3; 6,8].

В группе наблюдения в течение первого года отмечалась тенденция к снижению МПК лучевой кости при сравнительно стабильном состоянии остальных отделов. Однако двухгодичное наблюдение выявляет достоверное снижение МПК L₂₋₄ -4,2±4,0%, [95%ДИ -7,5; -0,8], ТН -3,5±3,8%, [95%ДИ -5,4; -1,5], R_{33%} -4,0±6,5%, [95%ДИ -7,6; -0,4], то есть как кортикальных, так и трабекулярных отделов.

Сравнение динамики изменения МПК в обеих группах с помощью дисперсионного анализа показало статистически достоверные различия между группами в отделах L₂₋₄ (p=0,00004), Neck (p=0,005), ТН (p=0,001), R_{33%} (p=0,006).

Динамика гормонально-биохимических показателей.

Прием алендроната сопровождался снижением уровня кальциемии (за 1 год -4,3±5,4% (-0,12±0,15 ммоль/л), p=0,00005, за 2 года -2,7±6,4% (-0,08±0,18 ммоль/л), p=0,04) и кальциурии (с Me [Q25; Q75] 8,5 [6,0; 11,7] ммоль/сут до 6,3 [3,7; 7,6] ммоль/сут за 1 год, p=0,007, и до 6,5 [4,6; 9,0] ммоль/сут за 2 года, p=0,15) без ответного повышения ПТГ (исходно 157,6 [124,5; 200,8] пг/мл, через 1 год 158,0 [113,1; 205,6] пг/мл, через 2 года 136,0 [103,3; 174,7] пг/мл). Одновременно с этим, в группе наблюдения достоверного изменения уров-

Таблица 1.
Основные характеристики пациенток, включенных в исследование

	Референс- ные значения	Группа наблюдения (n=43)	Группа алендроната (n=55)
Возраст***, годы		59,6±8,7	65,6±8,7
ИМТ***, кг/м ²		28,1±4,5	25,4±3,4
Максимальный линейный размер параартериальной кости*, см [^]		1,4 ±0,6	1,3±0,6
Ca _{общ} *, ммоль/л	2,15-2,55	2,64 [2,52; 2,83]	2,70 [2,60; 2,85]
Ca ²⁺ , ммоль/л *	1,03-1,29	1,28 [1,21; 1,38]	1,30 [1,21; 1,33]
фосфаты, ммоль/л *	0,87-1,45	0,93 [0,86; 1,00]	0,90 [0,80; 1,00]
ЩФ, мЕд/л *	0-270	240,0 [181,0; 294,0]	230,2 [187,0; 298,8]
Креатинин, мкмоль/л *	40-80	73,0 [66,8; 77,9]	66,0 [59,0; 75,0]
ПТГ, пг/мл *	15-65	122,3 [107,0; 205,8]	157,6 [124,5; 200,8]
ОК, нг/мл *	до 41,3	n=28, 47,5 [28,6; 64,6]	n=37, 42,9 [31,9; 61,8]
СТх, нг/мл *	до 0,60	n=28, 0,80 [0,70; 1,11]	n=37, 0,90 [0,70; 1,20]
25(ОН)D, нг/мл *	15-80	n=17, 15,4 [7,7; 17,9]	n=20, 16,6 [11,5; 20,9]
Ca _{сут} , ммоль/сут *	2,5-7,5	7,0 [4,9; 10,2]	8,5 [6,0; 11,8]
Ca/креатинин **	0,1-0,8	0,48 [0,22; 0,67]	0,79 [0,40; 1,24]
СКФ, мл/мин***		87 [71; 102]	74 [65; 87]
МПК L ₂₋₄ , г/см ² ***		n=35, 1,034±0,198	n=37, 0,896±0,134
L ₂₋₄ t-критерий (sd)		n=35, -1,2±1,5	n=37, -2,5±1,1
МПК Neck, г/см ² ***		0,849±0,152	0,743±0,114
Neck, t-критерий (sd)		-1,1±1,2	-2,0±0,9
МПК Troch, г/см ² ***		0,736±0,132	0,640±0,119
Troch, t-критерий (sd)		-0,5±1,2	-1,4±1,0
МПК TH, г/см ² ***		0,913±0,154	0,796±0,126
TH t-критерий (sd)		-0,7±1,3	-1,7±1,0
МПК R _{уд} , г/см ² ***		n=41, 0,342 [0,297; 0,386]	n=53, 0,266 [0,232; 0,316]
R _{уд} t-критерий (sd)		n=41, -1,1±2,2	n=53, -2,9±1,4
МПК R _{33%} , г/см ² ***		n=41, 0,599 [0,497; 0,666]	n=53, 0,486 [0,419; 0,550]
R _{33%} t-критерий (sd)		n=41, -1,9±1,5	n=53, -3,3±1,2
МПК RT, г/см ² ***		n=41, 0,484 [0,401; 0,548]	n=53, 0,389 [0,343; 0,445]
RT t-критерий (sd) ***		n=41, -1,6±1,9	n=53, -3,1±1,6

В таблице приведено: среднее арифметическое ± стандартное отклонение или медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]; количество измерений указано, если параметр оценен не у всех пациенток. ^ – по данным УЗИ, * – p<0,05, ** – p<0,05, *** – p<0,01.

ния кальциемии и ПТГ не произошло, а суточная кальциурия возросла (исходно 7,0 [4,9; 10,2], через 2 года 7,7 [5,7; 12,9], p=0,003).

Уровень маркеров костного обмена достоверно снизился в группе алендроната: СТх на 66% [Q25 37%; Q75 77%] за 1 год и на 60% [5%; 75%] за 2 года, ОК на 39% [29%; 55%] и на 27% [7%; 56%], соответственно, p<0,01). В группе наблюдения за первый год уровень ОК и СТх статистически значимо не изменился, а за второй год имелось достоверное повышение уровня СТх (на 53% [13%; 160%], p=0,01).

Связь между динамикой МПК и гормонально-биохимическими маркерами и морфологическими проявлениями ПГПТ. Выявлены следующие корреляции между абсолютным приростом (ап) МПК L₂₋₄, МПК R_{33%} за 1 и 2 года в группе алендроната и клинико-лабораторными параметрами: ап МПК L₂₋₄ за 1 год и объемом аденомы ОЩЖ (r_s=0,49, p=0,04), ап МПК L₂₋₄ за 2 года и изменением СТх (r_s=0,76, p=0,004); ап МПК R_{33%} за 1 год и СТх (r_s=0,50, p=0,007), ап МПК R_{33%} за 2 года и СТх (r_s=0,44, p=0,07), ап МПК R_{33%} за 2 года и изменением ПТГ (r_s=0,49, p=0,01), ап МПК R_{33%} за 2 года и суточными фосфатами (r_s=0,49, p=0,02), ап МПК R_{33%} за 2 года и ИМТ (r_s=0,39, p=0,05), ап МПК R_{33%} за 2 года и СКФ (r_s=0,40, p=0,06).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обследование пациенток в рамках нашего исследования выявило высокую частоту прогрессирования ПГПТ в обеих группах. Основными причинами ухудшения состояния в группе алендроната стали возникновение или прогрессирование нефролитиаза и низкотравматические переломы, включая снижение роста более чем на 2 см за 1 год. В группе наблюдения прогрессирование ПГПТ связано с нарастанием кальциемии и кальциурии, снижением МПК и роста, а также возникновением и прогрессированием нефролитиаза. Компрессионные переломы при ПГПТ не всегда сопровождаются резкой болью [8], поэтому для установления вновь возникших деформаций позвонков требуется проведение рентгенографии

Таблица 2.

Изменение МПК у пациенток группы наблюдения и группы алендроната (приведено абсолютное и относительное (в процентах) изменение МПК, стандартное отклонение и 95% ДИ для среднего)

	1 год		2 года	
	наблюдение	алендронат	наблюдение	алендронат
L ₂₋₄	-0,004±0,073, [-0,037; 0,029] -0,1±8,1, [-3,8; 3,6]	0,029±0,038, [0,014; 0,044]* +3,5±4,5, [1,8; 5,2]*	-0,046±0,042, [-0,081; -0,011]* -4,2±4,0, [-7,5; -0,8]	0,036±0,037, [0,015; 0,057]* +4,0±4,2, [1,7; 6,3]*
Neck	-0,009±0,054, [-0,032; 0,014] -0,6±7,5, [-3,8; 2,6]	0,012±0,036, [0,001; 0,023]* +1,5±4,3, [0,2; 2,8]*	-0,020±0,052, [-0,047; 0,007] -1,8±6,2, [-5,0; 1,4]	0,015±0,032, [0,003; 0,027]* +2,2±4,4, [0,5; 3,9]*
Troch	0,001±0,058, [-0,023; 0,026] 0,3±8,5, [-3,3; 3,9]	0,015±0,033, [0,005; 0,025]* +2,5±5,0, [1,0; 4,0]*	-0,010±0,033, [-0,027; 0,007] -1,3±4,5, [-3,6; 1,0]	0,010±0,049, [-0,009; 0,029] 1,7±7,3, [-1,1; 4,5]
TH	-0,01±0,04, [-0,027; 0,007] -1,1±4,7, [-3,0; 0,9]	0,017±0,03, [0,008; 0,026]* +2,2±3,7, [1,1; 3,3]*	-0,033±0,036, [-0,052; -0,015]* -3,5±3,8, [-5,4; -1,5]*	0,017±0,037, [0,003; 0,031]* +2,3±4,5, [0,6; 4,0]*
R _{уд}	-0,009±0,026, [-0,021; 0,004] -2,2±8,0, [-5,9; 1,6]	-0,002±0,029, [-0,012; 0,007] -0,7±12,0, [-4,7; 3,2]	-0,005±0,024, [-0,019; 0,008] -1,6±6,9, [-5,5; 2,2]	0,015±0,039, [-0,002; 0,031] 6,2±17,2, [-0,8; 13,3]
R _{33%}	-0,014±0,033, [-0,029; 0,002] -2,5±5,4, [-5,0; 0]	0,002±0,029, [-0,007; 0,012] 0,7±6,1, [-1,2; 2,8]	-0,023±0,039, [-0,044; -0,001]* -4,0±6,5, [-7,6; -0,4]*	0,015±0,041, [-0,002; 0,032] 3,5±9,2, [-0,3; 7,3]
RT	-0,006±0,024, [-0,017; 0,006] -1,4±5,0, [-3,8; 1,0]	0,002±0,021, [-0,005; 0,009] 0,7±5,6, [-1,1; 2,6]	-0,008±0,025, [-0,023; 0,006] -1,9±5,1, [-4,8; 1,1]	0,012±0,033, [-0,002; 0,025] 3,2±8,6, [-0,3; 6,8]

* — достоверное (p<0,05) изменение МПК, по сравнению с базальным уровнем.

грудного и поясничного отделов в латеральной проекции при установлении диагноза и в динамике. Поскольку это было сделано не у всех, невозможно однозначно судить об истинной частоте переломов. Оценка состояния позвоночника проводилась путем измерения роста, что дает лишь косвенную информацию. Тем не менее, выявленная частота снижения роста более 2 см за год, с высокой долей вероятности свидетельствующая о компрессионном переломе позвоночника [24], высока в обеих группах. У пациенток с низкотравматическими переломами и снижением роста уже на момент начала исследования отмечался тяжелый остеопороз, 4 уже имели низкотравматические переломы в анамнезе. Отсутствие снижения частоты переломов в группе алендроната может быть связано с более выраженным остеопорозом в этой группе на момент начала лечения и недостаточным сроком лечения, также неизвестным влиянием на изменение других, не измерявшихся в данном исследовании, параметров, связанных с прочностью позвонка, например, толщину кортикального слоя и площадь поперечного сечения позвонка. В целом, высокая частота низкотравматических переломов в группе алендроната свидетельствует о том, что скорость набора МПК у тяжелых больных недостаточна для предотвращения низкотравматических переломов в первые 1-2 года лечения.

Меньшая частота повышения кальциемии и кальциурии в группе алендроната явилась причиной того, что в целом частота прогрессирования ПГПТ в группе лечения была ниже, чем в группе наблюдения. Однако динамическое измерение показало, что гипокальциемическое действие препарата ослабевает с течением времени, поэтому возможно нарастание кальциемии у некоторых пациентов при длительном лечении. В нашем исследовании, у одной пациентки за время лечения было зарегистрировано повышение $Ca_{\text{общ}}$ до 3,5 ммоль/л. Это произошло летом, по всей видимости, на фоне кратковременного обезвоживания организма, в последующем уровень кальциемии у нее самопроизвольно вернулся к прежним значениям. Это свидетельствует о том, что даже на фоне приема алендроната необходимо не забывать рекомендовать пациенту соблюдать достаточный водный режим и контролировать уровень кальциемии при резком ухудшении самочувствия для профилактики гиперкальциемического криза.

В качестве основного показателя эффективности лечения алендронатом оценивалось изменение МПК за 1 и 2 года лечения. Большинство исследований алендроната при ПГПТ сходятся в том, что одно-двухгодичное лечение позволяет эффективно повысить МПК в поясничном отделе

позвоночника [6, 11, 15, 18] и, в меньшей степени, в проксимальном отделе бедра [6, 11, 18]. Достоверной положительной динамики в лучевой кости, для которой типично наибольшее снижение МПК при ПГПТ, ранее выявлено не было. Согласно нашим данным, у пациенток, принимавших алендронат, уже через 1 год выявлен достоверный прирост МПК в поясничных позвонках, шейке бедра, большом вертеле и всем бедре. Наибольший прирост $+3,5 \pm 4,5$ выявлен в поясничных позвонках, в проксимальном отделе бедра значения прироста составили около 2%. В течение второго года темп прироста значительно снизился, средние значения МПК близки к наблюдавшимся в конце первого года приема алендроната. Быстрый набор МПК в течение первого года лечения в отделах, богатых трабекулярной тканью, характерен для действия алендроната, и связан с заполнением участков резорбции, образовавшихся в результате ускоренного костного обмена. Подавление резорбции приводит к уменьшению количества новых участков ремоделирования и замедлению набора МПК. Такая динамика прослеживается при лечении как постменопаузального ОП [12], так и ОП, сопряженного с ПГПТ [15, 18]. Таким образом, прием алендроната в течение второго года поддерживает результат, достигнутый за первый год, не позволяя МПК снижаться под воздействием заболевания и возраста.

В группе наблюдения отмечалось прогрессирующее снижение МПК, особенно заметное по истечению двухлетнего срока наблюдения. Сравнение динамики изменения МПК в обеих группах с помощью дисперсионного анализа позволяет сделать вывод, что прием алендроната эффективен не только для отделов, богатых трабекулярной тканью, но и в лучевой кости, характеризующей состояние кортикальной костной ткани. Заметное изменение средней МПК отделов лучевой кости произошло только к концу второго года лечения, что связано с более медленной скоростью метаболизма кортикальной костной ткани.

Значения одно- и двухгодичного относительного прироста МПК L_{2-4} при лечении алендронатом, выявленного в нашем исследовании, несколько ниже, чем в аналогичных работах [11, 15, 18], где прирост за 2 года достигал $+7,3 \pm 3,1\%$ [15]. Одновременно с этим, относительный прирост в проксимальном отделе бедра и лучевой кости в нашем исследовании имеет сопоставимые значения с вышеуказанными исследованиями [11, 15, 18]. В работе Chow C.C. с соавт. получен больший прирост в Neck $+4,17 \pm 6,01\%$ за 1 год, а в отделах L_{2-4} и $R_{\text{пл}}$ сопоставимый с нашими данными ($+3,79 \pm 4,04\%$ и $+1,01 \pm 2,32\%$, соответственно). Вариабельность в выраженности ответа на алендронат может иметь различные причины: неодинаковое исходное состояние

Таблица 3.

Динамика гормонально-биохимических показателей

	$Ca_{\text{общ}}$, ммоль/л	Ca^{2+} , ммоль/л	Фосфаты, ммоль/л	ОК, нг/мл	СТх, нг/мл	ПТГ, пг/мл	Ca_{24} , моль/сут	Са/креатинин в суточной моче
Группа наблюдения								
ис-ходно	2,64 [2,52; 2,83]	1,28 [1,21; 1,38]	0,93 [0,86; 1,00]	47,5 [28,6; 64,6]	0,80 [0,70; 1,11]	122,3 [107,0; 205,8]	7,0 [4,9; 10,2]	0,48 [0,22; 0,67]
1 год	2,65* [2,53; 2,77]	1,25* [1,12; 1,33]	0,94* [0,83; 1,01]	40,3* [24,0; 48,2]	0,70* [0,50; 1,20]	114,0* [83,9; 166,2]	5,3* [3,1; 8,4]	0,66* [0,43; 1,01]
2 года	2,65* [2,51; 2,75]	1,24* [1,15; 1,26]	0,92* [0,82; 1,02]	43,7* [34,3; 48,1]	0,90** [0,68; 1,01]	122,9* [94,8; 202,5]	7,7** [5,7; 12,9]	0,60* [0,50; 0,99]
Группа алендроната								
ис-ходно	2,70 [2,60; 2,85]	1,30 [1,21; 1,33]	0,90 [0,80; 1,00]	42,9 [31,9; 61,8]	0,90 [0,70; 1,20]	157,6 [124,5; 200,8]	8,5 [6,0; 11,7]	0,79 [0,40; 1,24]
1 год	2,62**** [2,52; 2,7]	1,21*** [1,15; 1,3]	0,91* [0,81; 1,01]	29,6*** [18,6; 36,7]	0,34**** [0,28; 0,55]	158,0* [113,1; 205,6]	6,3** [3,7; 7,6]	0,48* [0,29; 0,82]
2 года	2,62** [2,47; 2,74]	1,22* [1,11; 1,26]	0,92* [0,85; 1,01]	27,4*** [20,6; 32,9]	0,40*** [0,20; 0,56]	136,0* [103,3; 174,7]	6,5* [4,6; 9,0]	0,57* [0,30; 0,73]

Приведена медиана и интерквартильный размах. Сравнение с исходными значениями:

* — недостоверно, ** — $p < 0,05$, *** — $p < 0,01$, **** — $p < 0,0001$

МПК у пациентов из разных исследований, обеспеченность витамином D, строгое исключение пациенток со снижением роста в нашей работе, различный режим приема алендроната (10 мг ежедневно или 70 мг 1 раз в неделю), использование различной техники для проведения денситометрического исследования, больший объем исследуемых групп в нашем исследовании. Данные об обеспеченности витамином D пациентов с ПГПТ приведены в работах Chow C.C. с соавт. и Khan A. с соавт. [6, 11] и свидетельствуют о достаточном его уровне. В то время как у всех наших пациентов отмечался гиповитаминоз или дефицит витамина D. Несмотря на то, что нет убедительных данных об эффективности добавления витамина D к терапии алендронатом, данные ряда исследований указывают,

что гиповитаминоз D утяжеляет течение ПГПТ [16, 22] и, следовательно, может сказываться на эффективности лечения бисфосфонатами.

Прирост МПК в лучевой кости, выявленный в нашем исследовании, статистически значимо не отличается от данных, полученных в других работах [6, 11, 15]. Однако нам впервые удалось выявить достоверные различия с группой наблюдения, что, вероятно, связано с большим объемом групп, применением других статистических методик, а также двухлетним наблюдением. Ведь именно к концу второго года приема алендроната тренд к увеличению МПК в лучевой кости становится более очевидным.

В нашем исследовании не проводилось сравнения прироста МПК на фоне лечения алендронатом и после хирургического лечения. Тем не менее, опираясь на данные литературы и наши предыдущие исследования, можно утверждать, что на фоне приема алендроната прирост во всех отделах меньше чем в первые годы после хирургического лечения [1, 4, 13], величина которого составляет до 15%. Остается неизученным, насколько прирост МПК после оперативного лечения и терапии алендронатом соотносится с частотой новых низкотравматических переломов. В исследовании *Vestergaard P с соавт.* показано, что и после хирургического лечения несмотря на хороший прирост МПК риск переломов сохраняется повышенным [25]. Прием алендроната, хотя и сопряжен с хорошим подавлением резорбции, но у некоторых пациентов даже через 1-2 года лечения уровень СТх все же превышает референсные значения, что независимо от МПК ассоциировано с повышенным риском переломов [7]. Учитывая также данные об изменении геометрии кости при ПГПТ [3, 14], связь между повышением МПК и риском новых переломов может отличаться от таковой при постменопаузальном остеопорозе и требует дополнительных длительных исследований.

Изучение эффективности терапии алендронатом показало, что в поясничном отделе позвоночника лучший прирост наступает у пациенток с небольшими размерами ОЩЖ и длительным снижением СТх и ОК, наступающем на фоне лечения. Тесная корреляция между ап МПК в позвонках за 2 года и изменениями СТх свидетельствует, что степень снижения СТх хорошо отражает эффективность лечения. Отсутствие такой корреляции через 1 год терапии, возможно, связано с тем, что в начале лечения у большинства пациентов, регулярно получающих лечение, отмечается значительное снижение СТх. К концу второго года в целом по группе было отмечено постепенное повышение СТх, не достигающее, однако, исходных значений. Дополнительный анализ показал, что после исключения пациенток по итогам 2 лет имевших недостаточное снижение СТх (менее чем на 35% от исходного уровня), корреляция утрачивается ($p=0,15$), хотя визуально прослеживается тренд к большему набору МПК L_{2-4} у пациенток с большим подавлением СТх. Таким образом, чем лучше и длительней удерживается подавленный уровень СТх, тем эффективнее лечение алендронатом, по крайней мере, для трабекулярной костной ткани. Недостаточное снижение СТх к концу второго года может быть связано с недостаточной комплаентностью пациенток, активным прогрессированием ПГПТ или достижением нового равновесия между костеобразованием и резорбцией. Корреляция близкая к достоверной ($p=0,08$) была выявлена и для ап МПК L_{2-4} за 2 года и изменения ОК, но сила и значимость этой связи меньше, чем для изменения СТх. По всей видимости, это является отражением процесса сопряженности образования и резорбции кости. Одновременно с этим у 8 пациенток из нашего исследования, не достигших хорошего снижения СТх за 1-2 года, состояние МПК L_{2-4} за время исследования можно охарактеризовать как стабильное, что в условиях ПГПТ расценивается как положительный результат лечения. В работе *Parker C. с соавт.*, где также изучалась связь между приростом МПК

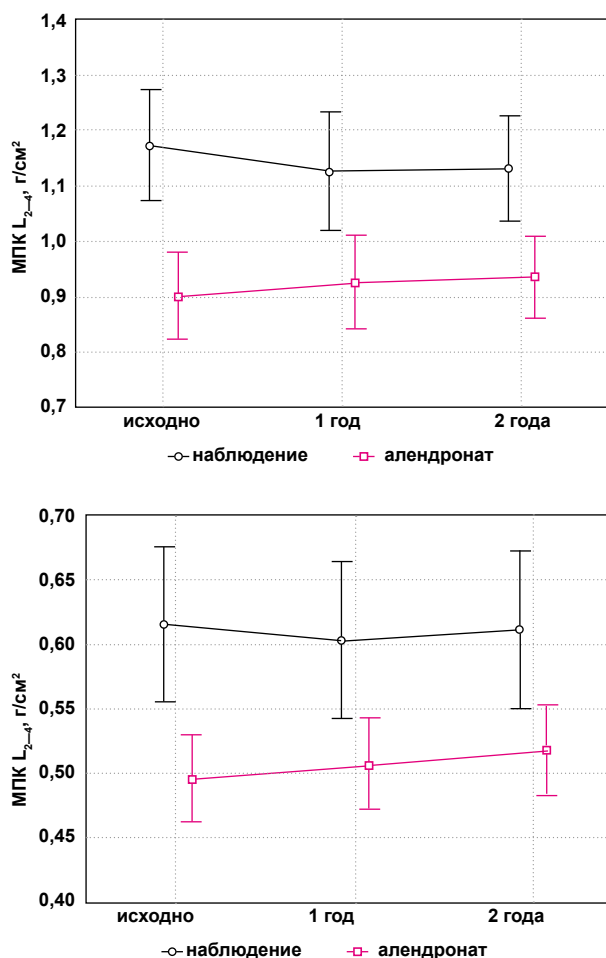


Рис.1.
Динамика МПК в отделах L_2-L_4 и R33% в группах наблюдения и алендроната. Графики построены только для пациенток, прослеженных в течение 2 лет. Приведено среднее арифметическое и его 95% ДИ

на терапии алендронатом и изменением маркеров костного обмена (костная фракция ЩФ, ОК, общий гидроксипролин в моче, свободный диоксипиридинолин), достоверных корреляций выявлено не было [15]. Авторы не сообщают, были ли в исследуемой группе пациенты со слабым снижением маркеров и было ли у них лечение эффективным. Таким образом, снижение уровня СТх по меньшей мере на 35% и поддержание этого уровня свидетельствует о лучшем прогнозе прироста МПК L_{2-4} . Дальнейшая степень снижения не важна с точки зрения предсказания выраженности ответа на терапию. Недостаточное снижение СТх является поводом для более тщательного обследования пациентки и не является обязательным показанием к отмене алендроната.

Выявленная связь между размерами ОЩЖ и ап МПК L_{2-4} за 1 год может быть обусловлена выраженностью ПГПТ. Чем больше размер аденомы, тем больше вероятность прогрессирования и более тяжелого течения ПГПТ, тем ниже эффективность лечения алендронатом. Несмотря на то, что у большинства пациенток в течение первого года приема алендроната наблюдался прирост или стабилизация в поясничном отделе, у 4 (из 55) была отрицательная динамика. Из них у троих линейный размер аденомы превышал 2 см. Визуальный анализ диаграммы рассеяния зависимости прироста МПК L_{2-4} и размера ОЩЖ позволяет разделить пациенток на имеющих небольшую аденому, до 1,5 см в диаметре, и большую, больше и равную 1,5 см в диаметре. У пациенток с большой аденомой в 3,75 раз меньше шансов на

прирост в поясничном отделе позвоночника после 1 года лечения алендронатом. У большинства из них относительный прирост за 1 год находился в пределах 2%, то есть отмечалась стабилизация МПК L_{2-4} . Это указывает на то, что большой объем ОЩЖ не является противопоказанием к терапии алендронатом.

Наиболее статистически сильная корреляционная связь абсолютного прироста МПК $R_{33\%}$ была выявлена с исходным уровнем СТх и изменением ПТГ в динамике, что свидетельствует о том, что исходно высокий уровень СТх и повышение ПТГ в динамике являются неблагоприятными факторами для эффективности лечения алендронатом. Разделение пациенток по исходному уровню СТх (по нижнему квартилю, равному 0,7 нг/мл), показало, что при СТх превышающем 0,7 нг/мл имеется в 3,8 раза больше шансов на снижение МПК $R_{33\%}$ в течение первого года терапии. Из 6 пациенток, имевших уменьшение МПК $R_{33\%}$ за первый год, в течение 2 лет прослежено двое, и у обеих отмечена тенденция к дальнейшему повышению МПК $R_{33\%}$. Так что по истечении двухлетнего периода лечения у одной МПК $R_{33\%}$ соответствовала исходной, а у второй наблюдался прирост по сравнению с исходным уровнем. Корреляционная связь ап МПК $R_{33\%}$ за 2 года с исходным СТх становится более слабой и менее значимой, чем по результатам 1 года. Также стоит отметить, что из всех пациенток, прослеженных в течение 2 лет, кому выполнена денситометрия лучевой кости ($n=25$), снижение МПК в этом отделе по сравнению с исходной произошло только у одной. Таким образом, выявленная корреляция между ап МПК $R_{33\%}$ и исходным СТх, скорее всего, свидетельствует о том, что у пациенток с большей активностью костного обмена при ПГПТ требуется больше времени для достижения терапевтического эффекта алендроната в кортикальной ткани, а высокий уровень СТх не является ограничением к лечению алендронатом.

Связь между ап МПК $R_{33\%}$ и изменением ПТГ отражает высокую степень зависимости состояния кортикальной костной ткани от уровня ПТГ. В целом по группе уровень ПТГ оставался стабильным, однако, у ряда пациенток отмечалось его повышение. Но не только нарастание ПТГ, отражающее прогрессирование ПГПТ, сопряжено с убылью МПК $R_{33\%}$, но и снижение ПТГ ассоциировано с лучшим приростом МПК $R_{33\%}$. В целом, увеличение уровня ПТГ в дополнение к недостаточному снижению СТх может стать предиктором низкой эффективности алендроната.

В нашем исследовании не было пациенток с низким ИМТ, менее 18 кг/м². Для пациенток, ИМТ которых находился в диапазоне от 18,6 до 33,6 кг/м², наблюдалось линейное увеличение абсолютного и относительного прироста МПК $R_{33\%}$ с повышением исходного значения ИМТ. Таким образом, более полные пациентки лучше отвечали на лечение. Среди пациенток с ИМТ до 24 только у одной был положительный прирост МПК $R_{33\%}$ за 2 года. Все остальные пациентки, достигшие прироста МПК в луче, имели ИМТ более 24.

В наше исследование не включались пациентки с хронической почечной недостаточностью. Но и в диапазоне возрастной нормы отмечалась следующая тенденция: пациентки с лучшей функцией почек лучше отвечают на терапию. Пациентки с СКФ менее 70 мл/мин в 2,7 раза имеют меньше шансов на прирост МПК $R_{33\%}$ за 2 года терапии. Данная зависимость прослеживается только для луча и отсутствует для МПК поясничных позвонков, что согласуется с данными, полученными *Gianotti L. с соавт.*, о том, что клиренс креатинина является независимым предиктором МПК лучевой кости [9]. Несмотря на то, что как в нашем исследовании, так и в других работах [9, 26] не выявлено непосредственной связи между СКФ и уровнем ПТГ при ПГПТ, низкая МПК $R_{33\%}$ может быть связана с дополнительным повышением ПТГ у пациенток с более низкой СКФ. Другими объяснениями могут быть снижение уровня кальцитриола [26], замедление

элиминации и повышение сывороточной концентрации ряда активных веществ, потенциально влияющих на МПК, эндотелиальная дисфункция, участие иммунных и провоспалительных факторов в костном обмене [9].

Корреляция прироста МПК $R_{33\%}$ и исходного уровня Р может объясняться как тем фактом, что уровень фосфатов обратно коррелирует с ПТГ, так и другими механизмами, участвующими в регуляции уровня фосфатов и костном обмене, например, активностью кальций-чувствительного рецептора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, данное исследование показало эффективность и безопасность применения алендроната у пациенток в менопаузе с ПГПТ и остеопорозом. Лечение сопровождается приростом МПК, более быстрым и выраженным в трабекулярных отделах и меньшим и более медленным в кортикальных. Отсутствие положительной динамики в лучевой кости, отделе наиболее подверженном поражению при ПГПТ, ранее являлось основным недостатком использования бисфосфонатов при этом заболевании, что, по всей видимости, связано с недостаточным объемом исследований. Продemonстрированные нами преимущества лечения алендронатом только усиливаются тем фактом, что пациентки этой группы были достоверно старше, имели более низкий ИМТ и СКФ, то есть имели большую вероятность прогрессирования остеопороза, чем пациентки группы наблюдения. Наибольшей эффективности удастся достичь у пациенток с относительно мягким течением ПГПТ, с небольшой его выраженностью. Но и у большинства более тяжелых больных прием алендроната позволяет, по меньшей мере, предотвратить прогрессирующее снижение МПК, наблюдающееся при естественном течении болезни. Лечение алендронатом, хоть и является патогенетически обоснованным, но не устраняет причину заболевания, не препятствует его дальнейшему прогрессированию и по эффективности набора МПК, по всей видимости, уступает хирургическому вмешательству при ПГПТ. Поэтому хирургическое лечение должно оставаться методом выбора при ПГПТ. При нежелании пациентки или при высоком хирургическом риске, связанным с сопутствующей патологией или эктопическим расположением аденомы в труднодоступной области, а также при рецидиве ПГПТ, целесообразно назначать алендронат уже на стадии остеопении. Это связано с тенденцией к снижению МПК в отсутствие лечения, а также с необходимостью длительного лечения для получения клинически значимого результата, не менее двух лет. У пациенток с остеопорозом даже двухлетнего приема алендроната оказалось недостаточно для предотвращения новых переломов. Вопрос о влиянии приема бисфосфонатов на частоту переломов в условиях ПГПТ остается до сих пор открытым и требует проведения новых крупных исследований, направленных на оценку переломов, в первую очередь позвонков.

ВЫВОДЫ

1. Применение алендроната у пациенток в менопаузе с ПГПТ эффективно повышает МПК трабекулярных отделов и предотвращает потерю МПК кортикальной костной ткани, поражение которой наиболее типично для ПГПТ. Для достижения терапевтического результата в отделах, богатых кортикальной костной тканью, требуется не менее 2 лет терапии.

2. Пациентки, получающие лечение, должны находиться под врачебным контролем для своевременного выявления прогрессирования ПГПТ.

3. Применение алендроната дает лучший результат у пациенток с аденомой ОЩЖ небольшого размера (до 1,5 см в диаметре), умеренно повышенным уровнем СТх (до 0,7 нг/дл), относительно высоким уровнем сывороточных фос-

фатов, сохранной фильтрационной функцией почек (СКФ выше 70 мл/мин). Низкий ИМТ, нарастание ПТГ и СТх в динамике ассоциированы с меньшим набором МПК.

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common disorder often associated with reduced bone mineral density (BMD) and osteoporosis. The main goal in treating patients who refuse surgery is the correction of bone complications.

The aim of this study is to evaluate safety and efficacy of alendronate treatment in patients with PHPT and osteoporosis. Eligible patients were postmenopausal women suffering from PHPT who did not meet surgical guidelines or ignored surgery due to different reasons. 55 osteoporotic or osteopenic women received alendronate 70 mg weekly and 43 were leaved under medical observation for the reasons of not being osteoporotic or financial unable to comply with treatment/

Results: After 2 years of treatment alendronate group showed statistically significant gain in BMD at L_{2-4} $+4,0\pm4,2\%$, Neck $+2,2\pm4,4\%$, TH $+2,3\pm4,5\%$. At the same time observational group showed decrease in BMD at L_{2-4} $-4,2\pm4,0\%$, TH $-3,5\pm3,8\%$, $R_{33\%}$ $-4,0\pm6,5\%$, [95% CI -7,6; -0,4]. On the whole BMD dynamics in groups differed at the following sites: L_{2-4} ($p=0,00004$), Neck ($p=0,005$), TH ($p=0,001$), $R_{33\%}$ ($p=0,006$).

Alendronate intake was accompanied by serum Ca decrease (at 1 year point $-4,3\pm5,4\%$, $p=0,00005$, at 2 year $-2,7\pm6,4\%$, $p=0,04$), 24 hours' Ca excretion decrease from (Me) 8,5 to 6,3 mmol/day at 1 year point, ($p=0,007$) without PTH elevation. As well as CTx fell at Me: 66% at 1 year and at 60% at 2 year point and OK at 39% and at 27%, correspondingly, $p<0,01$. In the observation group PTH, serum Ca were stable, 24 hours' Ca excretion increased from 7,0 to 7,7 at 2 year; $p=0,003$, as well as CTx level that increased 53%, $p=0,01$ at 2 years.

Conclusions: alendronate treatment in postmenopausal women improves BMD in trabecular bone sites and prevents BMD decrease in cortical sites. At least 2 years of therapy is needed to get the significant increase BMD in cortical bone. All patients should be under medical control for timely revelation of disease progression.

Key words. Primary hyperparathyroidism, osteoporosis, alendronate, postmenopausal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дубровина Я.А., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г. с соавт. Динамика минеральной плотности кости (МПК) после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) // тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу — 2008 — стр.119—120.
- AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism // *Endocr Pract.* — 2005 — vol.11 — pp. 49—54.
- Adami S, Braga V, Squaranti R, et al. Bone measurements in asymptomatic primary hyperparathyroidism // *Bone* — 1998 — vol.22 — pp.565—70.
- Ambrogini E, Cetani <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/92/8/3114-FN1> F, Cianferotti L, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial // *J Clin Endocrinol Metab* — 2007 — 92(8) — pp. 3114—21.
- Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation compared to parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial // *J Clin Endocrinol Metab* — 2007 — 92(5) — pp.1687—92.
- Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *J Clin.Endocrinol.Metab* — 2003 — vol. 88 — pp.581—7.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // *Osteoporos. Int.* — 2000 — 11(6) — pp. S55—65.
- DeGeronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* — 2006 — 155(3) — pp. 415—20.
- Gianotti L, Tassone F, Cesario F, et al. A Slight Decrease in Renal Function Further Impairs Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism — 2006 — 91(8) — pp. 3011—6.
- Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone // *CMAJ* — 2000 — 163(2) — pp.184—7.
- Khan A, Bilezikian J, Kung A, et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // *J Clin.Endocrinol. Metab* — 2004 — 89(7) — pp.3319—25.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group // *N Engl J Med* — 1995 — vol. 333 — pp. 1437—43.
- Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T et al. Prediction of Bone Mass Change after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism // *J Clin.Endocrinol.Metab* — 2000 — 85(5) — pp.1901—07.
- Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion // *J Bone Miner Res* — 2002 — 17 — pp.1741—43.
- Parker C, Blackwell P, Fairbairn K, Hosking DJ. Alendronate in the Treatment of Primary Hyperparathyroid-Related Osteoporosis: A 2-Year Study// *J Clin.Endocrinol.Metab* — 2002 — 87(10) — pp.4482—9.
- Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et. al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications // *J Clin.Endocrinol.Metab* — 2000 — 85 — pp.1054—8.
- Rao D, Phillips E, Divine G, B. Talpos G. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // *J Clin.Endocrinol. Metab* — 2004 — 89(11) — pp. 5415—22.
- Rossini M, Gatti D, Isaia G, et. al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism // *J Bone Miner Res* — 2001 — 16 — pp.113—9.
- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et. al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years// *J Clin.Endocrinol.Metab* — 2008 — 93 — pp. 3462—70.
- Scholz DA, Purnell DC Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10-year prospective study // *Mayo Clin Proc* — 1981 — 56 (5) — pp.473—478.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et. al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab* — 1995 — 80 — pp.723—8.
- Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism // *American Journal of Medicine* — 1999 — 107 — pp.561—567.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et. al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // *N Engl J Med* — 1999 — 341 — pp.1249—55.
- Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et. al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures // *Osteoporos. Int.* — 2005 — №16(4) — pp. 403—10.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study// *Journal of Internal Medicine* — 2004 — 255 — pp.108—14.
- Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et. al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol* — 2003 — 148 — pp.597—602.

* — e-mail: anna_belyaeva@mail.ru