

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(27)

2022 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 18,75. Уч.-изд. л. 12,45.
Зак. 170.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 1(27)

2022

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

А.В. Рожко
Опыт работы ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по минимизации медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС 6

В.Н. Беляковский, В.С. Волчек
Особенности вакцинации от COVID-19 у пациентов онкологического профиля 12

Д.В. Кравченко, К.В. Бронская, И.Г. Мацак, С.С. Кравченко, Д.К. Новик
Проведение клинических исследований: исторические аспекты и современное состояние 23

Медико-биологические проблемы

М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина
Оценка содержания техногенных радионуклидов в пищевых продуктах Дальневосточных территорий Российской Федерации после аварии на АЭС «Фукусима-1» и доз внутреннего облучения населения данных территорий 31

А.М. Островский, И.Н. Коляда
Анализ смертности населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2009-2019 гг. 42

И.Г. Савастеева, В.М. Мицура, П.В. Сачек
Состояние здоровья населения Республики Беларусь, проживающего на территориях, загрязненных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС 47

Клиническая медицина

О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Я.А. Боровец, Я.Л. Навменова, Т.В. Мохорт
Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина 53

А.В. Величко, Е.М. Бредихин, А.А. Чулков
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с субклиническим синдромом Кушинга 62

Reviews and problem articles

A.V. Rozhko
Experience of the State institution «The Republican research center for radiation medicine and human ecology» in minimizing the medical consequences of the Chernobyl accident 6

V. Belyakovsky, V. Volchek
Features of vaccination against COVID-19 in cancer patients 12

D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik
Conduction of clinical investigations: historic aspects and current state 23

Medical-biological problems

M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina
Estimation of artificial radionuclides content in the foodstuffs of Russian Federation Far East territories after the accident on the NPP «Fukushima-1» and internal exposure doses of the population of these territories 31

A.M. Ostrovsky, I.N. Koliada
Mortality analysis of working age population in Gomel region for 2009-2019 42

I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura, P.V. Sachek
State of health of the population of the Republic of Belarus residing in the areas contaminating after the accident at the Chernobyl NPP 47

Clinical medicine

V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navменова, T.V. Mokhort
Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin 53

A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov
Clinical and laboratory characteristics of patients with subclinical Cushing's syndrome 62

А.В. Жарикова, О.А. Кривошей, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна	69	A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko Possibilities of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome
А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе	81	A.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko Features of the state of the cardiovascular system in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, С.П. Михно, А.В. Доманцевич, И.А. Искров, Н.Н.Климкович Роль гистохимических и биохимических маркеров при прогнозировании остеодеструктивного синдрома у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями	88	Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva, S.P. Mihno, A.V. Doman-tsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich The role of histochemical and biochemical markers in predicting osteodestructive syndrome in patients with plasma cell dyscrasias
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.П. Михно Динамика содержания биомаркеров фиброза, воспаления и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты одногодичного проспективного наблюдения	95	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.P. Mikhno Dynamics of the content of biomarkers of fibrosis, inflammation and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease: results of a one-year prospective follow-up
Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев Препятствия на пути внедрения вакцинации против ВПЧ-инфекции	99	K.S. Korsak, E.V. Voropaev Difficulties on the way to introducing HPV vaccination
М.В. Линков, В.М. Мицура, Е.Ю. Зайцева, А.П. Саливончик Комплексная диагностика неврологических и психоэмоциональных нарушений у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	105	M.V. Linkou, V.M. Mitsura, A.Y. Zaitsava, A.P. Salivonchik Comprehensive diagnosis of neurological and psychoemotional disorders in patients after COVID-19 infection
Я.Л. Навменова, И.Г. Савастеева, Н.Ф. Чернова, Т.И. Москвичева, Е.С. Махлина Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом	111	Ya.L. Navmenova, I.G. Savasteeva, N. F. Chernova, T.I. Moskvicheva, E.S. Makhlina Results of denosumab used in postmenopausal women with osteoporosis
И.Г. Савастеева, В.Д. Селькина, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Основные индикаторы в оценке риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа	117	I. Savasteeva, V. Selkina, Y. Yarets, M. Rusalenska Major indicators of insulin resistance in risk assessment of diabetes mellitus development

В.С. Смирнов, Н.В. Галиновская
Клиническая характеристика пациен-
тов с рассеянным склерозом по дан-
ным регистра Гомельской области 124

V.S. Smirnov, N.V. Galinovskaya
Clinical characteristics of patients with
multiple sclerosis according to the regis-
try of the Gomel region

Обмен опытом

Experience exchange

Н.В. Карлович
Вторичный гиперпаратиреоз у паци-
ентов с хронической болезнью почек:
обоснование клинических рекоменда-
ций по диагностике и лечению 135

N.V. Karlovich
Secondary hyperparathyroidism in pa-
tients with chronic kidney disease: sub-
stantiation of clinical recommendations
for diagnosis and treatment

УДК 616.447-008.61:616.61-036.12:616.71-
007.234-071-08 Н.В. Карлович

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

На основании анализа данных литературных источников PubMed и Google Scholar и собственных данных исследования у 635 пациентов с различными стадиями хронической болезни почек, предложены и обоснованы клинические рекомендации по диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП, в соответствии с принципами доказательной медицины. Данные рекомендации предназначены для использования в практике работы врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-терапевтов, врачей лучевой диагностики и иных специалистов, принимающих участие в оказании медицинской помощи пациентам с ВГПТ на фоне ХБП.

Ключевые слова: *вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП, остеопороз*

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) – диффузная поликлональная гиперплазия паращитовидных желез (ПЩЖ) в ответ на один или несколько стимулирующих факторов, ассоциированных с ХБП – наиболее частое и значимое осложнение ХБП. Частота встречаемости ВГПТ составляет около 50% всех случаев ХБП 3-5 ст., нарастает при усугублении почечной недостаточности [1, 2, 3]. Значимость проблемы определяется растущей распространенностью ХБП (порядка 10% населения) в связи с постарением населения и ростом распространенности сахарного диабета (СД), который является основной причиной ХБП [4] и серьезными медико-социальными последствиями [3, 5, 6].

ВГПТ в настоящее время рассматривается в концепции минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), которые включают изменения секреции паратормона (ПТГ), фактора роста фибробластов 23 (FGF 23), кальцитриола, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, костную патологию, сосудистую и другую метастатическую кальцификацию. Наиболее значимыми последствиями ВГПТ

и МКН-ХБП являются переломы костей и сердечно-сосудистые осложнения, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП [1, 3, 7].

Эволюция понятия ВГПТ у пациентов с ХБП, подходы к диагностике и лечению претерпевают с течением времени значительные изменения, что свидетельствует о недостаточности доказательных данных по этому вопросу. Оптимальный интервал уровня ПТГ крови у пациентов с ХБП, стратегия диагностики и коррекции ВГПТ, МКН-ХБП, а также динамического наблюдения пациентов до сих пор является предметом научных изысканий. Наиболее определенная позиция по данному вопросу существует в отношении диализных пациентов, а тактика ведения для ранних стадий ХБП не определена. Важно понимать, что между критериями диагностики ВГПТ и назначением лечения ВГПТ, а также целями лечения нельзя ставить знак равенства. Необходимо оценка с точки зрения значимых клинических исходов: костного метаболизма и переломов, сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых исходов, общей выживаемости пациентов [1, 3, 8, 9].

Цель исследования – предложить алгоритм диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на основании анализа современных подходов и результатов собственных исследований в соответствии с принципами доказательной медицины. В основу положены данные литературы, полученные путем анализа источников PubMed и Google Scholar, и собственных данных исследования у 635 пациентов с различными стадиями ХБП.

Диагностика

В настоящее время ВГПТ рассматривается в контексте МКН-ХБП. Термин МКН-ХБП был впервые введен в 2007 году [7, 10, 11] и объединяет три взаимосвязанных клинических состояния, ассоциированных с ХБП:

- лабораторные нарушения, в первую очередь это ВГПТ и нарушения фосфорно-кальциевого обмена;
- костные нарушения – различные типы специфического поражения костной ткани;
- метастатическая кальцификация, в первую очередь сосудистая, и ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания.

Комплексный подход к оценке всех компонентов МКН-ХБП необходим для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания, включая смертность по причине переломов и сердечно-сосудистых заболеваний [7, 10, 11].

Бесспорно, что ВГПТ является универсальным осложнением ХБП, начинает развиваться на ранних стадиях снижения функции почек. Повышение уровня ПТГ выше верхней границы референтного интервала (РИ) для общей популяции у диализных пациентов регистрируется практически в 100% случаев. Вместе с тем продолжаются дискуссии по вопросу РИ ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП и рекомендаций по старту скринингового определения ПТГ у пациентов с ХБП [1, 3].

Общепринято, что РИ концентрации ПТГ крови у пациентов ХБП отличается от

общепопуляционного, а представление о РИ ПТГ крови у пациентов с ХБП изменяется. В рекомендациях KDIGO 2017 года рекомендуется скрининг МКН-ХБП у пациентов с СКФ менее 45 мл/мин, а оптимальный интервал ПТГ определен для пациентов с терминальной стадией ХБП: в 2-9 раз превышает верхнюю границу нормы РИ в здоровой популяции, т.е. 130-585 пг/мл [3]. Однако данный вопрос еще не может считаться решенным. Не существует единого мнения в отношении РИ ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП, а без четкого определения «нормального уремического интервала ПТГ», с учетом стадии ХБП, невозможно диагностировать ВГПТ, а значит, проблематично определить показания и оптимальную стратегию своевременной коррекции заболевания и ассоциированных патологических состояний, направленную на предотвращение развития жизнеугрожаемых состояний и улучшение прогноза [1, 3].

В нашем исследовании установлено, что уровень ПТГ в пределах РИ для общей популяции (15-65 пг/мл) регистрируется у 92,9% контрольной группы, у 84,7% пациентов с ХБП 1-2, у 61,3% пациентов с ХБП 3, в 10,9% случаев при ХБП 4, в 3,5% – у додиализных пациентов с ХБП 5, и у 16,9% диализных пациентов [12].

Концентрация ПТГ возрастает выше верхней границы РИ здоровой популяции при уровне СКФ ниже 35,8 мл/мин (диагностическая чувствительность 90,4%, специфичность – 71,4%). При разделении группы пациентов с ХБП на 2 подгруппы с рСКФ \leq 35 мл/мин и более 35 мл/мин установлено, что распространенность ВГПТ составляет 85% при рСКФ 35 мл/мин и ниже и 26% – при рСКФ более 35 мл/мин ($p < 0,0001$). Эти данные указывают на необходимость скринингового исследования ПТГ у пациентов с СКФ $<$ 35 пг/мл, а у пациентов с СКФ $>$ 35 пг/мл скрининг ВГПТ нецелесообразен, диагностический поиск может быть обоснован при определении дополнительных факторов риска ВГПТ [13].

Для определения РИ ПТГ у пациентов с ХБП нами впервые был применен ней-

росетевой алгоритм, метод кластеризации без учителя. Методика применялась не к исходным данным, а к данным, свернутым автоэнкодером, что позволило кластеризовать пациентов по наиболее ключевым комбинациям признаков. Данные комбинации признаков стали линейно разделимы, а также разделимы по плотности, что обеспечило успешное применение методов DBSCAN, k-средних. Для подтверждения полученных в результате кластеризации данных проведен анализ выживаемости пациентов в каждом кластере [13].

Установлено, что нижний предел РИ ПТГ не имеет значимых различий как в кластерах, так и в группах пациентов с различными стадиями ХБП, а верхний предел референтного интервала ПТГ, который у пациентов с СКФ <35 отличается от общепопуляционного имеет важное значение [13].

При определении РИ использовали уровни от 10 квантиля до 90 квантиля. Поскольку в результате кластеризации количество наблюдений в группах уменьшилось, для получения доверительного интервала для квантилей был применен метод бутстрепа. Установлено, что верхний предел РИ; для пациентов с ХБП, СКФ 15-35 мл/мин – составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный); для пациентов с ХБП, СКФ < 15 мл/мин – 500 пг/мл (в 7,5 раз превышает общепопуляционный). У диализных пациентов уровень ПТГ более 1500 пг/мл определяет экстремальный риск развития осложнений ВГПТ. При уровне ПТГ 500-1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена. В данном интервале для принятия адекватного решения по стратегии лечения необходим анализ дополнительных параметров [13].

С учетом полученных данных предлагается проводить оценку и интерпретацию содержания в сыворотке/плазме крови ПТГ:

- у всех пациентов с СКФ < 35 мл/мин;
- у пациентов с СКФ 35-59 мл/мин: в случае наличия факторов риска и/или клинических проявлений ВГПТ.

При оценке уровня ПТГ следует учитывать верхний предел РИ для соответствующей стадии ХБП. Интерпретация результата исследования ПТГ выполняется в соответствии с таблицей 1 [14].

Витамин Д

Дефицит витамина Д широко распространен среди пациентов с ХБП и оказывает весомое влияние на развитие ВГПТ и ассоциированных минеральных нарушений [12, 15-17]. Общепринятым критерием нормальной обеспеченности витамином Д является концентрация 25(ОН)D в сыворотке / плазме крови ≥ 30 нг/мл. При диагностике недостаточности витамина Д чаще всего применяют следующие критерии:

- <30 нг/мл – недостаточность витамина Д;
- <20 нг/мл – дефицит витамина Д;
- <10 нг/мл – тяжелый дефицит витамина Д [18-20].

Считается, что у пациентов с ХБП подходы к диагностике, профилактике и лечению недостаточности витамина Д не отличаются от общепопуляционных [18, 19].

В нашем исследовании концентрация в крови витамина Д выше 30 нг/мл зарегистрирована у менее 10% пациентов с ХБП и лиц группы сравнения без ХБП. Распространенность дефицита витамина Д (< 20 нг/мл) у пациентов с ХБП выше, чем у здоровых лиц: 74,2 vs 34,1; $p < 0,0001$, и нарастает от 51,8% у пациентов без нару-

Таблица 1 – Интерпретация результата исследования ПТГ в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Верхний предел РИ ПТГ, пг/мл	Примечание
ХБП С 1, С 2, С 3 при СКФ > 35 мл/мин	65	соответствует верхнему пределу РИ в общей популяции
ХБП С 3, С 4, СКФ 15-35 мл/мин	185	в 3 раза превышает верхний предел РИ в общей популяции
ХБП С 5, СКФ < 15 мл/мин	500	в 7,5 раз превышает верхний предел РИ в общей популяции

шения функции почек до 88% у пациентов с терминальной стадией ХБП. Тяжелый дефицит витамина Д < 10 нг/мл зарегистрирован у трети (33,3%) пациентов с ХБП, у 2,2% лиц без ХБП группы сравнения, при этом в подгруппе пациентов с умеренным снижением функции почек частота составила 19,2%, а при выраженном снижении возросла до 50% и достигла максимума в 51,9% у диализных пациентов с терминальной стадией ХБП [12].

Показано, что уровень 25(ОН)D прогрессивно снижается при снижении рСКФ и обратно коррелирует с уровнем ПТГ. Более высокие уровни витамина Д у диализных пациентов (сопоставимые с уровнями у пациентов без нарушения функции почек) обусловлены частым применением данной категорией пациентов комбинированных препаратов Са и витамина Д [12].

На основании полученных данных сделан вывод, что первичный дефицит витамина Д является важным патогенетическим фактором развития ВГПТ, наряду с традиционными факторами (гиперфосфатемия, дефицит кальцитриола, гипокальциемия). В данном случае речь идет о сочетанном генезе ВГПТ (ХБП и первичный дефицит витамина Д).

Наибольшее влияние тяжелого дефицита витамина Д на развитие ВГПТ установлено у пациентов с умеренным снижением функции почек (рСКФ >35 мл/мин). При более выраженном снижении функции почек сохраняется влияние дефицита витамина Д, но в силу многофакторного влияния на формирование ВГПТ ослабевает прямая связь с уровнем витамина Д крови и уменьшаются потенциальные возможности применения препаратов витамина Д для коррекции ВГПТ.

По данным анализа нейросетевого алгоритма установлено, что у лиц без ХБП группы сравнения оптимальный интервал витамина Д составил 20-29 нг/мл. У пациентов с ХБП с сохранной функцией почек – 10-26 нг/мл, у пациентов с ХБП 3,4,5 – от 5 до 29 нг/мл. Снижение концентрации витамина Д в крови <20 нг/мл является угрожа-

ющим развитием ВГПТ, <10 нг/мл – критическим. Вместе с тем, наличие тяжелого дефицита витамина Д не является основополагающим фактором, определяющим развитие ВГПТ и ассоциированной остеопатии при ХБП.

Нами не было получено убедительных данных о наличии взаимосвязи полиморфизмов гена рецептора витамина Д (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) с развитием у пациентов с ХБП вторичного гиперпаратиреоза, нарушений минеральной плотности кости, а также наличием дефицита витамина Д, что позволяет заключить об отсутствии патогенетической взаимосвязи нарушений секреции ПТГ и МКН-ХБП с особенностями генетических полиморфизмов [20, 21].

Таким образом, высокая распространенность дефицита витамина Д у пациентов с ХБП, а также взаимосвязь этого фактора с развитием ВГПТ у пациентов с умеренным снижением функции почек обосновывает скрининговое определение концентрации витамина Д в сыворотке/плазме крови у всех пациентов с ХБП С3-5. Оптимальным для пациентов с ХБП следует считать содержание витамина Д в крови ≥ 20 нг/мл. Установление дефицита витамина Д является основанием для определения ПТГ, вне зависимости от стадии ХБП. Снижение уровня ниже 10 нг/мл следует считать клинически важным и требующим коррекции. В интервале 10-19 нг/мл следует рассмотреть вопрос о лечении недостаточности витамина Д [22].

Клинические проявления и факторы риска

Нарушения минерального обмена, в частности, фосфорно-кальциевого метаболизма, у пациентов с ХБП являются патогенетическим звеном развития и прогрессирования ВГПТ [1, 2, 3, 23, 24]. Нами подтверждена ассоциация ВГПТ и минеральных нарушений с более низкими показателями кальция (Са) и более высокими показателями фосфата (Р) крови. У пациентов с ВГПТ также отмечены достоверно более низкие уровни магния (Mg) крови, за ис-

ключением диализных пациентов, где уровень Mg крови при ВГПТ оказался выше.

Вместе с тем, при отсутствии выраженного снижения функции почек минеральные нарушения не характерны, что может быть следствием устойчивости компенсаторных механизмов регуляции фосфорно-кальциевого обмена при ранних стадиях ХБП и их срывом на поздних стадиях.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, особенно получающих диализную терапию, напротив, минеральные нарушения широко распространены и не имеют четкой взаимосвязи с уровнем ПТГ. Наиболее частым нарушением является гиперфосфатемия. На состояние показателей минерального обмена в крови у пациентов с терминальной стадией ХБП значимое влияние оказывает применение Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов, а частое сочетание гиперфосфатемии и гиперкальциемии у этих пациентов является свидетельством неадекватной коррекции нарушений минерального обмена. Гиперфосфатемия у пациентов с ХБП С5 – это нерешенная проблема нефрологии не только в нашей стране, но практически во всем мире [1, 3, 23-25].

Таким образом, определение показателей P и Са крови при ХБП важно с точки зрения своевременной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, а также для дифференциальной диагностики синдрома гиперпаратиреоза и уточнения тактики лечения и наблюдения пациентов с ВГПТ и ХБП. Оценка содержания Са, P в сыворотке/плазме крови показана всем пациентам с ВГПТ на фоне ХБП, а также лицам с установленным дефицитом витамина Д на фоне ХБП и проводится путем определения в сыворотке/плазме крови содержания общего Са, альбумина, фосфора [14].

Интерпретация результата оценки содержания Са в сыворотке/плазме крови (общего или скорректированного по альбумину):

- 2,1-2,6 ммоль/л – норма;
- < 2,1 ммоль/л – гипокальциемия;
- > 2,6 ммоль/л – гиперкальциемия.

Содержание Са крови следует скорректировать по альбумину или определить ио-

низированный Са в случае снижения уровня альбумина крови ниже 40 ммоль/л.

Формула для расчета уровня Са, скорректированного по альбумину: общий Са сыворотки/плазмы, ммоль/л + 0,02 × (40 – уровень альбумина сыворотки/плазмы, г/л) [14].

Интерпретация результата оценки содержания P в сыворотке/плазме крови:

- 0,8-1,45 ммоль/л – норма;
- > 1,45 ммоль/л – гиперфосфатемия;
- < 0,8 ммоль/л – гипофосфатемия [14].

Возраст пациентов. При изучении патогенетических особенностей формирования ВГПТ установлено, что возраст пациента является фактором риска развития ВГПТ у пациентов с умеренным снижением функции почек.

Заболевание, являющееся нозологической причиной ХБП. Частота встречаемости ВГПТ максимальна у пациентов с ХГН, вне зависимости от уровня СКФ, наиболее низкая – у пациентов с СД, особенно – при СД 2 типа.

Жалобы и клинические симптомы. Диагностика ВГПТ, а также МКН-ХБП в настоящее время основана, в первую очередь, на результатах лабораторного и инструментального исследования. Насчитывается до 15 различных неспецифических жалоб и клинических симптомов ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений [3, 26-28].

В нашем исследовании показано, что у пациентов с ХБП, вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности и уровня ПТГ, достоверно более часто встречаются жалобы на боли в суставах (41,9%), боли в костях (19,1%), различные проявления мышечной слабости (20,8-31,8%), кожный зуд (22,1%) и жажду (17,0%) с нарастанием по мере прогрессирования почечной недостаточности. У диализных пациентов наиболее частой жалобой были боли в костях (68,9%) и кожный зуд (67,0%) [29].

При уровне ПТГ >300 пг/мл у пациентов с ВГПТ в более 50% случаев зарегистрированы жалобы на костно-суставные боли, проявления мышечной слабости, а

также жажды, и отмечено, что вероятность выявления ВГПТ при наличии данных жалоб достоверно возрастает.

Установлено, что, помимо уровня ПТГ, важным фактором, определяющим наличие мышечной слабости, является выраженный дефицит витамина Д, а оценка этого симптома у пациента с ВГПТ может служить дополнительным аргументом для определения уровня витамина Д и решении вопроса о его коррекции [29].

Жалоба на кожный зуд является частой проблемой, определяющей качество жизни пациентов с ХБП. Не установлено прямой ассоциации данного симптома с ВГПТ, а выявленная корреляционная взаимосвязь наличия кожного зуда с уровнем фосфора крови свидетельствует в пользу того, что данный симптом является отражением скорее гиперфосфатемии, нежели дисфункции ПЩЖ [29].

Кальцификаты мягких тканей и кальцифилаксия не зарегистрированы у пациентов с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию. Вместе с тем у диализных пациентов выявлена достаточно высокая распространенность таких проявлений: кальцификаты мягких тканей в 9,4% случаев, кальцифилаксия – в 3,7% (данные получены в 2005-2009 гг., когда контроль и коррекция фосфорно-кальциевого гомеостаза и ВГПТ были недостаточными, что обусловило столь высокую распространенность данных симптомов) [25, 29].

Результаты исследования свидетельствуют, что при диагностике и определении тактики коррекции ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений следует учитывать наличие костно-суставных болей, мышечной слабости (быстрая утомляемость мышц, затруднение при вставании со стула, кровати, дивана), жажды и кожного зуда. Оценку наличия вышеуказанных жалоб следует проводить у всех пациентов с ХБП С3, С4, С5, а наличие двух и более вышеуказанных симптомов – признак типичного для ВГПТ симптомокомплекса [14].

Визуализация паращитовидных желез

Визуализация ПЩЖ не является обязательной процедурой для диагностики ВГПТ. В связи с доступностью, дешевизной и отсутствием лучевой нагрузки методом выбора является ультрасонография при условии наличия опытного специалиста и современного ультразвукового аппарата с высоким разрешением. При получении спорной сонографической картины, не соответствующей клинико-лабораторным данным, показано выполнение сцинтиграфии ПЩЖ. Тонкоигольная аспирационная биопсия, КТ и МРТ являются методами третьего выбора и могут быть использованы при недостаточной информативности ультрасонографии и сцинтиграфии. Все рассмотренные методы демонстрируют более высокую диагностическую чувствительность и специфичность при первичном гиперпаратиреозе, в случае значительного увеличения ПЩЖ и при отсутствии сопутствующей патологии щитовидной железы [30, 31].

Выполненное нами сравнение результатов измерений гиперплазированных ПЩЖ показало, что минимальный линейный размер образований, выявляемых при сцинтиграфии, составляет 10-15 мм. В то же время УЗИ позволяет обнаружить образование с линейным размером от 4 мм. Диагностические возможности УЗИ ограничены загрудинным расположением ПЩЖ, сопутствующей узловой патологией щитовидной железы и навыками специалиста, выполняющего исследование. Сонографическая визуализация у лиц с терминальной стадией ХБП увеличенных ПЩЖ, суммарный объем которых составляет 0,5 см³ и более, косвенно свидетельствует о наличии ВГПТ. Вместе с тем наличие увеличенных ПЩЖ у пациентов с ХБП не является подтверждением наличия ВГПТ [32].

Классическая картина ВГПТ сопровождается увеличением 2-х и более ПЩЖ, чаще расположенных у нижних полюсов долей щитовидной железы или в нижней трети. Суммарный объем 1,5 см³ и более

указывает на вероятность высокого уровня ПТГ (более 1000 пг/мл) и свидетельствует о потенциально невысоком терапевтическом потенциале подавления гиперфункции ПЩЖ, что является дополнительным аргументом по выбору хирургической тактики лечения ВГПТ [32].

Таким образом, показания для визуализации ПЩЖ следующие:

- решение вопроса о хирургическом лечении ВГПТ;
- недостаточность данных для дифференциальной диагностики синдрома гиперпаратиреоза.

Методом 1-го выбора визуализации ПЩЖ является ультразвуковое исследование области шеи. При сомнительном результате сонографического исследования показана сцинтиграфия ПЩЖ.

Костная патология

Остеопатия, ассоциированная с ХБП, является сложным и многофакторным процессом. Подходы к ее диагностике, профилактике и коррекции претерпели значительные изменения в течение последних трех десятилетий [3, 7, 33-35].

Исторически специфическая остеопатия у пациентов с ХБП носит название почечная остеодистрофия. Данный термин основан на результатах гистоморфометрии биоптата костной ткани, которая является сложным инвазивным вмешательством, что ограничивает ее применение в клинической практике [3, 7, 33].

Возможность оценки состояния костной ткани с помощью других, общедоступных, методов в настоящее время не стандартизована [1, 3, 7, 33-35].

Продолжается активная дискуссия по вопросу применения термина остеопороз у пациентов с ХБП. Снижение минеральной плотности кости (МПК) и нарушение ее структуры у пациентов с ХБП возникает в связи с множеством факторов, включая ВГПТ, факторы риска остеопороза в общей популяции и присущие только пациентам с ХБП факторы. Все эти факторы модифицируют риск переломов, распространенность

которых у диализных пациентов превышает аналогичные цифры в общей популяции, а последствия значительно более тяжелые [3, 36-38]. Мало известно об ассоциированных с остеопорозом неблагоприятных исходах и о влиянии методов терапевтических воздействий [1, 2, 3].

Остеоденситометрия, оцененная методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, является важным методом оценки состояния кости у пациентов с вторичными причинами остеопороза, несмотря на все свои недостатки при использовании у данной категории пациентов. Согласно рекомендациям Canadian Panel of the International Society for Clinical Densitometry, МПК у пациентов с вторичными причинами остеопороза, включая пациентов с ХБП, должна интерпретироваться с учетом всех аспектов болезни, которые участвуют в потере массы кости, так же должен быть оценен вклад других факторов возникновения переломов. Присутствие вторичных причин потери массы кости может в дальнейшем увеличить риск переломов независимо от МПК и может послужить предпосылкой для ранней интервенции. Неизвестно, насколько риск переломов ассоциирован с МПК у пациентов с ХБП [1, 3].

Нами проведена комплексная оценка состояния костной ткани с учетом факторов риска костных нарушений, показателей остеоденситометрии, оценки риска переломов по методологии FRAX, биохимических показателей костного метаболизма, в т.ч. с использованием нейросетевого алгоритма.

Среди оцененных факторов снижения массы кости наиболее значимым является высокий уровень ПТГ. Под его влиянием потеря массы кости максимальна в областях скелета, где превалирует кортикальная ткань (трубчатые кости конечностей, кости черепа, тазовые кости), в то время как трабекулярная кость остается относительно сохранный (позвоночник) [39, 40]. Нами установлено, что структурное состояние костной ткани у пациентов с ХБП наилучшим образом отражает состояние

костей $T_{кр}$ и $Z_{кр}$ поясничного отдела позвоночника (ПОП). Это подтверждает, что состояние костей при ВГПТ на фоне ХБП определяет комплекс различных факторов. Показатель ТКИ не продемонстрировал дополнительных к классическим показателям ДРА преимуществ у пациентов с ВГПТ и ХБП. Оценка вероятности остеопоротических переломов и перелома бедра по методу FRAX, вероятно, не отражает в полной мере риск данных переломов, поскольку взаимосвязь с состоянием костной ткани данных показателей оказалась менее выраженной, чем показателей остеоденситометрии.

Высокая распространенность сниженной МПК у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП (более 50% случаев) позволяет рекомендовать выполнение данного исследования всем пациентам с установленным ВГПТ для оценки костных проявлений гиперпаратиреоза [40, 41]. При ВГПТ следует выполнить рентгеноденситометрию с оценкой МПК, Т-критерия, Z-критерия в ПОП, проксимальном отделе бедра, дистальной части луча и интерпретацией данных с использованием общепринятых критериев. Наиболее важными показателями, характеризующими остеопатию у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, является $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП-значения данных показателей $< -2,5$ указывают на наличие клинически значимой остеопатии. В случае $> -2,5$ рационально использовать оценку риска перелома по методике FRAX.

Выявление сниженной МПК требует уточнения скорости метаболизма костной ткани. ПТГ – основной показатель, определяющий скорость костного метаболизма, однако в ряде случаев этого недостаточно для получения убедительного заключения и необходима оценка биохимических маркеров костного метаболизма [42].

Нами получены данные, что концентрации остеокальцина (ОС), С-концевого телопептида (СТх) крови прогрессивно нарастают с усугублением почечной недостаточности, и при тХБП в среднем в 7-10 раз превышает границы общепопуляционных

РИ, что диктует применение специфического для данной категории пациентов относительного референтного диапазона [41].

С помощью нейросетевого алгоритма установлены референтные интервалы данных показателей для пациентов с ХБП.

Для пациентов с ХБП 1, 2, 3 РИ ОС и СТх соответствует общепопуляционному.

У пациентов с ХБП 4-5 установлены следующие референтные диапазоны [13]:

ОС: ХБП 4 – 55-125 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 35-235 пг/мл, диализные – 70-550 пг/мл;

СТх: ХБП 4 – 0,3-1,2 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 0,7-2,3 пг/мл, диализные – 0,7-2,5 пг/мл.

Для всех пациентов с ХБП, вне зависимости от степени снижения функции почек, нижним пределом РИ ЩФ может быть принят 50 Ед/л, повышение до 200 Ед/мл может считаться умеренным, до 300 Ед/л – компенсированным, выше 300 Ед/л – декомпенсированным [13].

Биохимические маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОС, СТх) могут быть полезны для определения степени тяжести остеопатии у пациентов с уровнем ПТГ более 500 пг/мл, в случае назначения медикаментозной терапии агонистами VDR, кальцимитетиками, при решении вопроса о паратиреоидэктомии, а также в случае рассмотрения вопроса о назначении ЛС для коррекции состояния костной ткани (бисфосфонаты, деносумаб). Исследования выполняют до назначения лечения, далее (в динамике) в процессе лечения.

Оценка метастатической кальцификации

При установлении персистирующего и/или прогрессирующего гиперпаратиреоза с МКН-ХБП проводится дополнительная диагностика по показаниям: электрокардиография, эхокардиография, УЗИ брахиоцефальных артерий для оценки степени кальцификации сосудов и сердечных клапанов, эзофагогастроуденоскопия, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства [14].

Дифференциальная диагностика синдрома гиперпаратиреоза

ВГПТ на фоне ХБП диагностируют в случае:

- ХБП С 3-5 (СКФ < 60 мл/мин);
- превышения уровня ПТГ выше верхней границы РИ, установленного с учетом СКФ;
- отсутствия данных за иную причину гиперпаратиреоза, в первую очередь, ПГПТ (нет гиперкальциемии и гипофосфатемии) [14].

Дифференциально-диагностические признаки иных этиологических причин

синдрома гиперпаратиреоза представлены в таблице 2.

Лечение

Целью лечения ВГПТ при ХБП является нормализация ПТГ, минеральных нарушений, предотвращение развития/замедления прогрессирования костных нарушений, внескелетной кальцификации [1, 2, 3, 42].

При решении вопроса о назначении лечения следует учитывать тенденции биохимических изменений; результаты комплексной оценки минеральных и костных

Таблица 2 – Дифференциально-диагностические признаки причин синдрома гиперпаратиреоза [14].

Нозология	Основные диагностические признаки заболевания
ВГПТ на фоне ХБП	Са – снижен, или в норме, или повышен; Р – повышен; ПТГ – повышен выше верхнего предела референтного интервала для данной стадии ХБП; СКФ – менее 60 мл/мин; УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ
ВГПТ на фоне первичного дефицита витамина Д	Са – снижен, или в норме; Р – в норме; ПТГ – повышен; Витамин Д < 20 нг/мл; на фоне пробного лечения препаратами витамина Д – нормализация содержания в сыворотке / плазме крови Са и ПТГ; УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии ПЩЖ
ВГПТ на фоне заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции	Са – снижен; Р – снижен; ПТГ – повышен; Витамин Д < 20 нг/мл; ХБП – не установлена, СКФ более 60 мл/мин; целиакия; симптомы заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции: хроническая диарея, снижение массы тела, вздутие живота, общие симптомы в виде утомляемости и общей слабости; железодефицитная и фолиеводефицитная анемия, герпетиформный дерматит, периферическая нейропатия, кожные высыпания, остеопения или остеопороз, бесплодие, гипоальбуминемия, повышение уровней трансаминаз
Псевдогиперпаратиреоз	Са – снижен; ПТГ – повышен; ХБП – не установлена, СКФ более 60 мл/мин; УЗИ шеи: ПЩЖ не визуализируются; наследственный синдром; остеодистрофия Олбрайта (низкорослость и скелетные аномалии виде укорочения пястных и плюсневых костей).
Первичный гиперпаратиреоз	Са – повышен; Р – снижен, или в норме; ПТГ – повышен; СКФ более 60 мл/мин; или снижена (ХБП по причине нефролитиаза или нефрокальциноза); УЗИ шеи: признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ

нарушений, ассоциированных с ХБП (не единичного показателя) [1].

Лечение включает последовательное назначение следующих мероприятий [3]:

- коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена;
- лечение недостаточности витамина Д;
- назначение кальцитриола или аналогов витамина Д;
- назначение кальцимитетиков;
- паратиреоидэктомия;
- назначение ЛС, влияющих на минеральную плотность кости.

Коррекция фосфорно-кальциевых нарушений

Основной метод профилактики и лечения гиперфосфатемии – гипофосфатная диета. Наши данные подтвердили, что строгий контроль в течение 6 месяцев за потреблением продуктов с высоким содержанием фосфора (молочные продукты, мясо, рыба) позволяют достоверно снизить уровень фосфора и Са-Р продукта у диализных пациентов с ВГПТ, что создает условия для назначения активных форм метаболитов витамина Д₃ для супрессии повышенного уровня ПТГ крови. Снижение гиперфосфатемии ведет к достоверному уменьшению интенсивности кожного зуда [43].

Соблюдение гипофосфатной диеты – простой, патогенетически обоснованный и экономически низкочувствительный метод коррекции ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений, однако требует значимых усилий по достижению приверженности пациентов выполнению данной рекомендации. Следует практиковать обучение больных правилам рационального питания, выбора продуктов, контролировать дисциплинированность пациентов, правильность заполнения пищевых дневников и подсчета содержания фосфора в продуктах [43].

При недостаточной эффективности гипофосфатной диеты к лечению добавляют фосфат-связывающие препараты: кальция карбонат (ацетат) внутрь, 500-1500 мг элементарного кальция в сутки в 1-3 приема.

Дозу следует снизить вплоть до отмены при гиперкальциемии и/или при кальцификации артерий, и/или адинамической болезни костей, и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки. У пациентов с ХБП 5Д дополнительно к гипофосфатной диете и фосфат-связывающим препаратам используется диализат с концентрацией кальция 1,25-1,5 ммоль/л; увеличение выведения фосфата на диализе.

При необходимости коррекции гипокальциемии назначают препараты кальция и/или витамина Д.

Активаторы рецептора витамина Д

К группе активаторов рецептора витамина Д (VDR) относятся кальцитриол и аналоги активной формы витамина Д: альфакальцитриол, негиперкальциемические аналоги – парикальцитол, максакальцитол.

Показания для назначения кальцитриола, аналогов витамина Д [1, 2, 3]:

- коррекция ВГПТ при ХБП С5Д;
- прогрессирование ВГПТ у пациентов с ХБП С3-5, несмотря на коррекцию дефицита витамина Д, гиперфосфатемии, гипокальциемии.

Стандартная терапия включает назначение кальцитриола, начальная доза 0,25-0,5 мкг/сут внутрь или внутривенно, с титрацией дозы до 0,5-5,0 мкг/сут. Парикальцитол назначают по 5 мкг (1 мл) внутривенно болюсно, не чаще чем через 1 день, обычно через катетер для гемодиализа. Конечная доза активатора VDR определяется индивидуальным ответом/на лечение конкретного пациента [1, 2, 3].

Мониторинг Са и Р проводится не реже 1 раз в 2 недели в течение первого месяца, затем – ежемесячно; ПТГ – 1 раз в 3 месяца до достижения целевого уровня, затем – 1 раз в 6-12 месяцев [44].

При применении активных метаболитов витамина Д₃ необходимо соблюдение строгой гипофосфатной диеты и регулярный мониторинг уровней Са и Р для своевременного выявления и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и предотвращения метастатической каль-

цификации. Рекомендуется снизить дозу или отменить кальцитриол или другой стероид витамина Д при гиперкальциемии (на 0,25 ммоль/л и более превышает верхнюю границу РИ), гиперфосфатемии [1, 2, 3].

Полученные нами данные подтвердили эффективность и безопасность использования кальцитриола в дозе 0,75-3,5 мкг/нед для коррекции ВГПТ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [44]. Продемонстрирована удовлетворительная эффективность и безопасность применения кальцитриола в относительно невысокой дозе у диализных пациентов с ВГПТ. Оптимальный эффект терапии кальцитриолом достижим при исходном уровне ПТГ менее 1000 пг/мл. Вместе с тем наши данные позволяют сделать вывод, что даже в случае выраженного ВГПТ с уровнями ПТГ 1000 пг/мл и выше, при отсутствии тяжелых клинических проявлений ВГПТ до принятия решения о паратиреоидэктомии целесообразно проведение комплексной консервативной терапии (гипофосфатная диета, фосфат-биндеры и кальцитриол) в течение 3-6 месяцев [44].

Таким образом, диализные пациенты с ХБП в большинстве случаев нуждаются в длительном, по возможности постоянном лечении активаторами VDR, т.к. по сути это заместительная терапия. Терапия агонистами VDR недостаточно изучена у лиц с ХБП 3, 4, хотя существует мнение, что лечение следует инициировать при ХБП 4. Доза должна быть достаточной для поддержания уровня ПТГ в целевом диапазоне и не вызывать повышение Са и Р крови выше рекомендуемых значений.

Кальцимитетики

Кальцимитетики – синтетические модуляторы активности рецепторов кальция, повышающие их чувствительность к уровню Са и обеспечивающие снижение уровня ПТГ без увеличения уровня Са крови [3, 45].

Цинакальцет – первый препарат из группы кальцимитетиков, был одобрен FDA в 2004 г. Начальная доза составляет 30 мг внутрь 1 раз в сутки, титрование дозы

следует проводить каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг 1 раз в сутки. Среди побочных эффектов при применении цинакальцета наиболее часто встречались тошнота и рвота, а также гипокальциемия.

Этелкальцетид – кальцимитетик следующего поколения, превосходит цинакальцет в эффективном контроле ВГПТ: снижение уровня ПТГ на фоне его применения регистрируется чаще и степень снижения более выражена. Начальная доза 2,5-5 мг внутривенно болюсно по окончании сеанса гемодиализа, титрование дозы не чаще 1 раз в 4 недели до максимальной дозы 15 мг 3 раза в неделю. Внутривенное введение обеспечивает полный контроль со стороны медицинских работников за применением лекарственного средства, тем самым повышая приверженность. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта практически не регистрируются.

Применение кальцимитетиков позволяет уменьшить проявления метастатической кальцификации, причем эффект достигается за счет снижения ПТГ, улучшения показателей минерального обмена и прямого воздействия активации рецепторов Са на процесс эктопической кальцификации.

Применение осуществляют под контролем ПТГ, Са, фосфора. Кальцимитетики противопоказаны при гипокальциемии, ПТГ <100 пг/мл, на додиализных стадиях ХБП [1, 3].

Препараты Витамина Д

В современных рекомендациях по диагностике и лечению недостаточности витамина Д указано, что подход к пациентам с ХБП не отличается от общепопуляционного [18]. Вместе с тем, долгое время считалось, что наличие почечной недостаточности является противопоказанием для назначения витамина Д и было принято, что применение холекальциферола нецелесообразно у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.

Высокая частота встречаемости дефицита витамина Д у пациентов с ХБП, ассоциированная с повышением уровня ПТГ, указывает на целесообразность при-

менения лекарственных средств витамина Д для коррекции данного состояния [3, 46]. Добавка эргокальциферола или холекальциферола на любой стадии ХБП позволит улучшить сывороточный уровень витамина Д, снизить уровень ПТГ, без значимого ухудшения фосфорно-кальциевого обмена, может предупредить развитие остеопороза, а также модифицировать кардиоваскулярный риск [3].

Стандартный протокол включает применение у взрослых для лечения 50 000 МЕ витамина Д 1 раз в неделю в течение 8 недель, далее – 1500-2000 МЕ в сутки. Профилактическая доза обсуждается в пределах 600-1000 МЕ в сутки. У пациентов с ХБП предлагается использовать аналогичный подход [18]. Вместе с тем метаболизм витамина Д и его активность у пациентов со снижением функции почек имеет значимые отличия от здорового индивидуума, что позволяет предположить, что рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина Д в общей популяции не могут быть полностью экстраполированы на пациентов с ХБП.

Согласно полученным нами данным, у пациентов с ХБП 2-5, дефицитом витамина Д и ВГПТ, применение холекальциферола в дозе 1000-3000 МЕ в сутки позволяет ликвидировать дефицит витамина Д. Вместе с тем, несмотря на достоверный рост уровня витамина Д крови в группе пациентов, получавших холекальциферол, в целом по группе не было выявлено статистически значимого снижения уровня ПТГ, изменения частоты встречаемости жалоб, характерных для ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений, а также на уровне маркеров костного метаболизма. Отмечено, что в группе пациентов, применявших витамин Д, через 12 месяцев наблюдения степень снижения рСКФ оказалась выше, чем в группе сравнения. Не установлено негативных эффектов применения холекальциферола в отношении фосфорно-кальциевого обмена и иных нежелательных реакций, связанных с применением холекальциферола [47].

На основании вышеизложенного определено следующее показание для лечения недостаточности витамина Д у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП: содержание в сыворотке/плазме крови $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл [22].

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний проводится лечение недостаточности витамина Д путем приема внутрь лекарственного средства Холекальциферол:

- при уровне витамина Д 10-19 нг/мл – в суточной дозе 2000 МЕ/сут;
- при уровне витамина Д менее 10 нг/мл – в суточной дозе 3000 МЕ/сут [22].

Для контроля эффективности и безопасности лечения недостаточности дефицита витамина Д у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП оценка биохимических показателей сыворотки / плазмы крови проводится через 1-3 месяца от начала лечения: креатинин с расчетом СКФ, альбумин, Са (общий или скорректированный по альбумину), Р, $25(\text{OH})\text{D}$, ПТГ. После достижения целевого показателя уровня $25(\text{OH})\text{D}$ – кратность оценки вышеуказанных биохимических показателей определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год [22].

Паратиреоидэктомия

Эволюция применения паратиреоидэктомии для лечения ВГПТ также очевидна. Патогенетически данный вид лечения обоснован, поэтому показания для ее применения сужаются с появлением новых возможностей терапевтической профилактики и коррекции ВГПТ и ассоциированных состояний [1, 2, 3].

Показания к выполнению паратиреоидэктомии в настоящее время следующие: тяжелый ВГПТ, рефрактерный к медикаментозной терапии (ПТГ >1000 пг/мл); гиперкальциемия и/или гиперфосфатемия, рефрактерные к медикаментозной терапии; патологические переломы и/или спонтанные разрывы сухожилий; кальцифилаксия и персистирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на попытки контролировать уровень фосфора; размеры ПЩЖ >1 г

(>0,5 см³) при отсутствии подавления ПТГ в течение не менее 6-8 недель консервативной терапии [1, 3, 48].

Лечение костной патологии

В связи со сложными и многоликими нарушениями обмена кости у диализных пациентов, а также особенностями фармакокинетики медикаментозных препаратов в данной популяции, общепринятые терапевтические воздействия с целью предотвращения переломов у не-уремической популяции не могут быть безоговорочно экстраполированы на пациентов с уреимией.

Коррекция костных проявлений ВГПТ в настоящее время включает модификацию факторов риска потери массы кости. Основными и традиционными лечебными рекомендациями при остеопорозе у пациентов с ВГПТ фоне ХБП является гипофосфатная диета, использование фосфат-связывающих лекарственных средств, препаратов витамина Д, кальцимитетиков, паратиреоидэктомии [1, 3, 49]. Использование терапии эстрогенами, и возможно, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов у женщин и препаратами тестостерона у мужчин при выявлении признаков гипогонадизма представляется резонным дополнением к традиционному лечению [3]. Активно изучается эффективность и безопасность использования бисфосфонатов. На сегодняшний день считается оправданным их использование у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих почечно-заместительную терапию, при наличии переломов вследствие остеопороза, а также при хроническом приеме глюкокортикоидов. Показания для назначения могут также включать лечение остеопороза, гиперкальциемии и/или внекостных кальцификатов. У лиц с ВГПТ и остеопорозом предпочтительным является одновременное назначение препаратов кальцитриола и бисфосфонатов в связи с разнонаправленными и дополняющими друг друга механизмами действия [1, 3].

Нами показано, что применение ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц в

течение 6 месяцев у диализных пациентов с остеопорозом и ВГПТ в большинстве случаев приводит к прибавке МПК, максимальный эффект отмечен в проксимальных отделах бедренных костей. Таким образом, препарат ибандроновой кислоты может быть использован у диализных пациентов с ВГПТ и остеопорозом для коррекции минеральной плотности кости [50].

Динамическое наблюдение пациентов

Оптимальный протокол динамического наблюдения пациентов требует проведения долгосрочных проспективных исследований, которые могут оказать влияние на стратегию лечения ВГПТ и ассоциированных состояний.

По нашим данным, у пациентов с ВГПТ, получающих стандартную заместительную почечную терапию и по показаниям препараты кальция и витамина Д₃, в течение периода наблюдения от 6 до 24 месяцев не произошло статистически значимых изменений уровня ПТГ, вне зависимости от длительности периода наблюдения. Применение препаратов кальция и витамина Д₃ в случаях, когда это не приводит к существенным изменениям (нормализации) показателей фосфорно-кальциевого обмена, не оказывает статистически значимого влияния на уровень ПТГ в ходе динамического наблюдения [51].

Персистенцию высокого уровня ПТГ в ходе динамического наблюдения определяет высокий исходный уровень ПТГ, ЩФ, ОС, СТх, а также молодой возраст пациентов. На усугубление ВГПТ наибольшее влияние оказывает стойкая гиперкальциемия и гиперфосфатемия. Наличие кожного зуда ассоциировано с гиперфосфатемией вне зависимости от уровня ПТГ, пациенты с жалобами на кожный зуд имеют достоверно более высокий риск роста ПТГ в ходе динамического наблюдения [51].

Таким образом, у пациентов со стабильными показателями фосфорно-кальциевого обмена на фоне отсутствия коррекции фосфорно-кальциевого обмена или применения диеты в сочетании с препара-

тами кальция и витамина Д₃, для контроля уровня ПТГ достаточно выполнять его определение 1 раз в год, за исключением лиц молодого возраста с высокими исходными уровнями ПТГ, ЩФ, остеокальцина, бета-кросслапс и персистенцией гиперкальциемии и гиперфосфатемии [51].

Таким образом, у пациентов с ХБП, у которых при первичном скрининге не выявлено ВГПТ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, контроль показателей проводится в следующие сроки:

- ХБП 3: ПТГ, Са, Р – 1 раз в год;
- ХБП 4: ПТГ – 1 раз в год; Са, Р – 1 раз в 6 месяцев;
- ХБП 5, 5Д: ПТГ – 1 раз в 6 месяцев; Са, Р – 1 раз в 3 месяца.

У пациентов с ХБП и установленном диагнозе ВГПТ контроль показателей проводится в следующие сроки:

- ХБП С3, С4: ПТГ, 25(ОН)D, ЩФ – 1 раз в год; Са, Р – 1 раз в 6 месяцев;
- ХБП С5, С5Д: ПТГ, ЩЖ – 1 раз в 6 мес., 25(ОН)D – 1 раз в год; Са, Р – 1 раз в 1-3 месяца [1, 3].

В плане наблюдения предусмотрен контроль основных показателей, определяющих степень компенсации и прогноз течения заболевания. По показаниям перечень и частота предоставления медицинских услуг могут быть увеличены.

Заключение

ВГПТ – эндокринное заболевание, развивающееся у пациентов с ХБП, и имеющее ряд соматических проявлений и исходов, что определяет междисциплинарный характер данной патологии, необходимость в преемственности оказания медицинской помощи. На основании анализа опубликованных клинических рекомендаций по проблеме МКН-ХБП, результатов собственных исследований, впервые подготовлены клинические рекомендации по диагностике и лечению ВГПТ на фоне ХБП. Данные рекомендации предназначены для использования в практике работы врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-терапевтов, врачей лучевой

диагностики и иных специалистов, принимающих участие в оказании медицинской помощи пациентам с ВГПТ на фоне ХБП.

Библиографический список

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl.* 2017; 7: S1-59.

2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4, Suppl 3): S1-201.

3. Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография // Н.В. Карлович Н.В., Т.В.Мохорт; УО БГМУ. – Минск: 2021. – 177 с.: табл., ил. – Библиогр.: 339 назв.

4. Bello AK, Levin A, Lunney M, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ.* 2019; 367: 15873.

5. Horl W.H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 (5): 2-8.

6. Joy M.S. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(5): 397-411.

7. Moe S., Drueke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14(1): 3-12.

8. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl.* 2009; 113: S1–130.

9. Shigematsu T et al Target range of PTH in ESRD patients. *Clin Calcium.* – 2002; 12(12): 1665-1673.

10. Pazianas M., Miller P.D. Current understanding of mineral and bone disorders of chronic kidney disease and the scientific grounds on the use of exogenous parathyroid hormone in Its management. *J Bone Metab.* 2020; 27(1): 1-13.

11. Phelps K.R., Mason D.L. An examination of multiple explanations for secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 2020; 94(2):70-77.

12. Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина Д₃ и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Лечебное дело.* 2016; 5 (51): 35 – 39.

13. Карлович Н.В., Спиридонова О.С., Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Определение референтного

- интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2020; 19 (2): 186-194.
14. Карлович Н.В., Спиридонова О.С., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э. Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза / Инструкция по применению. № 147-1220, 16.12.2020
15. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017; 9(4): 328.
16. Metzger M, Houillier P, Gauci C, et al. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (7): 2922-8.
17. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers*. 2015; Epub 2015 Mar 26. Review.
18. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911-1930.
19. Amrein, K. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74 (11): 1498–1513.
20. Пигарова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина Д у взрослых. *Пробл. эндокр.* 2016; 4: 60-84.
21. Карлович Н.В., Марчук С.И., Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Полиморфизмы гена рецептора витамина Д, дефицит витамина Д и вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек. *Рецепт*. 2020; 23 (5): 54-62.
22. Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э., Юренин Е.В. Метод лечения недостаточности витамина Д / Инструкция по применению. № 154-1220, 16.12.2020
23. Young E.W. et al Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (Suppl 2): 34-38.
24. Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(1): 98-109.
25. Карлович Н.В. Нарушения секреции паратгормона и состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. *Медицинский журнал*. 2009; 2: 72-75.
26. Pasiaka J.L., Parsons L.L., Demeure M.J., et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002; 26(8): 942-9.
27. Pisoni R.L. et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(12): 3495-3505.
28. Rivet J. et al. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression. *Arch Dermatol*. 2006; 142(7): 900-906.
29. Карлович Н.В. Оценка значимости клинических симптомов в диагностике вторичного гиперпаратиреоза. *Лечебное дело*. 2020; 72 (2): 57-62.
30. Карлович Н.В. Возможности визуализации паращитовидных желез. *Медицинские новости*. 2009; 3: 12-16.
31. Petranović Ovcariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(9): 2801-2822.
32. Карлович Н.В., Мойсеева В.М., Толкачев Ю.В., и др. Результаты визуализации паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне терминальной стадии хронической болезни почек. *Ars medica (Искусство медицины)*. 2011; 10 (46): 74-79.
33. Moe S., Drueke T., Cunningham J., et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 69: 1945-1953.
34. Miller P.D. Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 (12): 715-723.
35. Карлович Н.В., Комиссаров К.С., Громыко В.Н., и др. Почечная остеодистрофия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский журнал*. 2007; 1 (19): 44-48.
36. Zayour D., Daouk M., Medawar W., et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc*. 2004; 36(5): 1297-1301.
37. Lacativa P.G., de Mendonca L.M., de Mattos Patricio Filho et al. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2005; 8(3): 352-361.
38. Карлович Н.В., Мохорт Т.В. Остеопороз: особенности развития и диагностики у пациентов с хронической болезнью почек. *Медицинские новости*. 2008; 4: 23-28.
39. Miller M.A. et al. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency. *Bone*. 1998; 23(3): 257-266.

40. Карлович Н.В. Влияние некоторых факторов на минеральную плотность кости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Медицинский журнал. 2013; 4: 73-75.
41. Карлович Н.В. Комплексная оценка состояния костной ткани у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Здоровоохранение. 2014; 11:
42. Cozzolino M., Shilov E., Li Z. et al. Pattern of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther.* 2020; 37(6): 2748-2762.
43. Комиссаров К.С., Пилотович В.С., Громыко В.Н., и др. Коррекция гиперфосфатемии у диализных больных. *Лечебное дело.* 2009; 2: 38-41.
44. Карлович Н.В., Комиссаров К.С., Сысоева О.В., и др. Опыт применения кальцитриола для коррекции вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов. *Здоровоохранение.* 2008; 9: 76-80.
45. Rodriguez M. et al The calcium-sensing receptor - a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288 (2): 253-264.
46. Карлович Н.В., Мохорт Т.В. Витамин Д, паратгормон и хроническая болезнь почек. *Лечебное дело.* 2016; 4 (50): 73 – 80.
47. Карлович Н.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э., и др. Опыт применения колекальциферола для коррекции дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Лечебное дело.* 2019; 4(68): 34- 40.
48. Комиссаров К.С., Карлович Н.В., Кондратович В.А., и др. Паратиреоидэктомия как метод лечения вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. *Медицина.* 2009; 2: 88-91.
49. Miller P.D. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial.* 2007; 20(3): 186-190.
50. Карлович Н., Мохорт Т., Сысоева О., и др. Опыт применения ибандроновой кислоты для коррекции остеопороза у диализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. *Здоровоохранение.* 2009; 6: 75-80.
51. Карлович Н.В. Результаты динамического когортного наблюдения функции паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. *Международный эндокринологический журнал.* 2015; 1 (65): 13-18.

N.V. Karlovich

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: SUBSTANTIATION OF CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Based on the analysis of data from the literature sources PubMed and Google Scholar and our own data from a study in 635 patients with various stages of chronic kidney disease, clinical recommendations for the diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with CKD are proposed and substantiated, in accordance with the principles of evidence-based medicine. These recommendations are intended for use in the practice of endocrinologists, nephrologists, general practitioners, radiologists and other specialists involved in the provision of medical care to patients with SHPT against the background of CKD.

Key words: *secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, mineral and bone disorders associated with CKD, osteoporosis*

Поступила 19.01.22