

**ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СОВРЕ-
МЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 616.447-07-08-06:616.24-036.12(075.9)

ББК 54.15+56.9я73

В87

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.03.2022 г., протокол № 3

Авторы: канд. мед. наук, доц. Н. В. Карлович; д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук Е. Г. Сазонова; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук, ассист. Ю. В. Дыдышко; канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета Э. В. Руденко; кафедра внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии Гомельского государственного медицинского университета

Вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек: современные подходы к диагностике и лечению : учебно-методическое пособие / Н. В. Карлович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – 28 с.

ISBN 978-985-21-1156-0.

Рассмотрен патогенез вторичного гиперпаратиреоза, а также обобщены современные подходы к диагностике и лечению данного заболевания у пациентов с хронической болезнью почек на основе доказательной медицины.

Предназначено для слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, врачей-интернов, клинических ординаторов, студентов 6-го курса лечебного факультета и медицинского факультета иностранных учащихся, врачей-специалистов: эндокринологов, нефрологов, терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.447-07-08-06:616.24-036.12(075.9)

ББК 54.15+56.9я73

ISBN 978-985-21-1156-0

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БФ — бисфосфонаты
ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз
ЛС — лекарственное средство
МКН-ХБП — минеральные и костные нарушения, ассоциированные с хронической болезнью почек
МПК — минеральная плотность кости
ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПТЭ — паратиреоидэктомия
ПЩЖ — паращитовидные железы
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
ЩЖ — щитовидная железа
ЩФ — щелочная фосфатаза
25(OH)D — витамин D, кальцидиол
Ca²⁺ — кальций ионизированный
CaSR — calcium-sensing receptor (кальцийчувствительный рецептор)
СТх — С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (Beta-Cross laps)
FGF 23 — fibroblast growth factor 23 (фактор роста фибробластов 23)
ОС — остеокальцин (N-терминальный мидфрагмент остеокальцина)
VDR — vitamin D receptor (рецептор витамина D)

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: Заболевания паращитовидных желез.

Общее время занятия: 8 ч.

ВГПТ — наиболее частое и значимое осложнение ХБП, распространенность которой в мире составляет порядка 10 % населения. Частота встречаемости ВГПТ — около 50 % всех случаев ХБП 3–5-й ст., возрастает при усугублении заболевания.

гублении почечной недостаточности. Значимость проблемы определяется увеличением количества случаев ХБП в связи со старением населения и ростом распространенности сахарного диабета — основной причины ХБП.

ВГПТ в настоящее время рассматривается в концепции МКН-ХБП, которые включают нарушения секреции паратиреоидного и других гормонов, регулирующих минеральный и костный обмен, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, костную патологию, сосудистую и другую метастатическую кальцификацию. Наиболее значимые последствия ВГПТ и МКН-ХБП — переломы костей и сердечно-сосудистые осложнения, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни. Ранняя диагностика и своевременное начало профилактических и лечебных мероприятий позволяют предотвратить развитие жизнеугрожаемых состояний и улучшить прогноз заболевания.

Цель занятия: изучить современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению ВГПТ на основе доказательной медицины.

Задачи занятия:

1. Изучить патофизиологические механизмы развития ВГПТ, МКН-ХБП.
2. Освоить современные принципы диагностики и дифференциальной диагностики.
3. Изучить стратегии терапевтического и хирургического лечения.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы студент должен повторить:

- 1) анатомию, физиологическую функцию ПЩЖ;
- 2) систему регуляции фосфорно-кальциевого обмена;
- 3) основные функций витамина D и его метаболизма в организме человека;
- 4) понятие «хроническая болезнь почек», причины и механизма развития данного заболевания, диагностику, медицинскую профилактику и лечение;
- 5) понятия «остеопороз» и «остеопатия», основные методы диагностики и лечения остеопороза.

Контрольные вопросы по теме занятий.

1. Определение понятия «вторичный гиперпаратиреоз», причины развития, частота встречаемости.
2. Ключевые аспекты патогенеза и факторы риска развития ВГПТ у пациентов с ХБП.
3. Показания для скрининга ВГПТ у пациентов с ХБП, объем исследований для обязательного выполнения. Перечень параметров, подтверждающих синдром гиперпаратиреоза и его осложнения, а также показания для их определения.
4. Подход к оценке и интерпретация сывороточной концентрации ПТГ у пациентов с ХБП, критерии постановки диагноза ВГПТ.

5. Перечень основных нозологических форм, которые подлежат дифференциальной диагностике при установлении синдрома гиперпаратиреоза.
6. Показания к определению сывороточной концентрации витамина D у пациентов с ХБП. Интерпретация результата исследования.
7. Методология диагностики остеопороза у пациентов с ХБП.
8. Основные принципы медицинской профилактики и лечения ВГПТ на фоне ХБП. Цель лечения и факторы, которые требуют учета при назначении лечения.
9. Показания и методология визуализации ПЩЖ у пациентов с ХБП.
10. Порядок организации динамического наблюдения пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, определение перечня показателей для контроля за течением заболевания и периодичность их выполнения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Вторичный гиперпаратиреоз на фоне ХБП — диффузная поликлональная гиперплазия ПЩЖ с патологической гиперсекрецией ПТГ в ответ на один или несколько стимулирующих факторов, основными из которых являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина D.

ВГПТ является универсальным осложнением ХБП, начинает развиваться на ранних стадиях снижения функции почек, поэтому у диализных пациентов практически в 100 % случаев регистрируется уровень ПТГ выше верхней границы референтного интервала.

Общепринято, что референтный интервал концентрации ПТГ в крови у пациентов с ХБП отличается от общепопуляционного. Дискуссия в отношении определения референтного интервала ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП продолжается с 2003 г. В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2017 г. предлагается у диализных пациентов считать референтным интервал от 2- до 9-кратного превышения верхней границы референтного интервала в общей популяции. Нами установлено, что концентрация ПТГ превышает верхнюю границу референтного интервала здоровой популяции при уровне СКФ $< 35,8$ мл/мин/1,73 м². При разделении группы пациентов с ХБП на подгруппы с рСКФ ≤ 35 мл/мин/1,73 м² и > 35 мл/мин/1,73 м² установлено, что распространенность ВГПТ составляет 85 % при рСКФ ≤ 35 мл/мин/1,73 м² и 26 % — при рСКФ > 35 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,0001$). В связи с вышеизложенным, **скрининговое исследование ПТГ целесообразно проводить у пациентов с СКФ < 35 мл/мин/1,73 м² или при наличии факторов риска ВГПТ.**

ПАТОГЕНЕЗ

Основными и наиболее значимыми патогенетическими звеньями развития ВГПТ и почечной остео дистрофии являются гиперфосфатемия и дефицит кальцитриола. По современным представлениям, развитие и прогрессирование ВГПТ при уремии определяют также гипокальциемия, уменьшение числа CaSR и VDR в ПЩЖ с нарушением рецепции Ca²⁺ и кальцитриола, нарушение синтеза и резистентность к действию ПТГ, гиперпродукция FGF 23 и дефицит белка Клото.

Задержка фосфата. У большинства пациентов с почечной недостаточностью постепенно развивается гиперфосфатемия, поскольку поступление фосфатов с пищей превышает возможности их элиминации в связи с нарушенной функцией почек. Распространенность и выраженность гиперфосфатемии достигает максимума на терминальной стадии ХБП, а заместительная почечная терапия не обеспечивает адекватную элиминацию фосфатов, поэтому если пациент не соблюдает строгую гипофосфатную диету, гиперфосфатемия неизбежна. В свою очередь, высокий уровень сывороточного P приводит к росту FGF 23 и ПТГ.

Гиперфосфатемия также приводит к усугублению гипокальциемии. Кроме того, высокий уровень фосфатов играет важную роль в развитии резистентности к Ca²⁺ и кальцитриолу, т. к. вызывает снижение числа CaSR, VDR и оказывает влияние на развитие ВГПТ и гиперплазии ПЩЖ.

Ограничение фосфатов в пище предотвращает развитие ВГПТ, и этот эффект не зависит от уровней Ca²⁺ и кальцитриола.

Нарушение синтеза и действия кальцитриола обусловлено гиперфосфатемией и уменьшением активности 1 α -гидроксилазы проксимальных канальцев почек по мере снижения функции почек. Снижение уровня кальцитриола приводит к ослаблению его супрессивного эффекта на транскрипцию гена ПТГ, в результате чего растет синтез последнего и развивается гиперплазия ПЩЖ.

При прогрессировании ВГПТ клетки ПЩЖ теряют часть VDR и становятся резистентными к действию кальцитриола, что усугубляет ВГПТ. Это особенно характерно для узелковой гиперплазии ПЩЖ.

В связи с дефицитом кальцитриола уменьшается всасывание кальция в кишечнике, что ведет к гипокальциемии с нарушением минерализации костной ткани и потенциальным развитием остеомаляции, а также к дополнительной стимуляции ПТГ. Кроме того, происходит уменьшение экспрессии CaSR в клетках ПЩЖ.

Снижение кальцитриола приводит к уменьшению экспрессии гена Клото, который является одним из наиболее ранних биомаркеров ХБП. Поскольку Клото является корецептором, необходимым для реализации эффектов FGF 23, его снижение приводит к нарушению действия последнего на

кости, ПЩЖ и почки, а значит — к потенцированию гиперфосфатемии. Система «ПТГ — кальцитриол» предельно компенсирована, и резерв кальцитриола снижается при СКФ около 70 мл/мин/1,73м².

Снижение (или угроза снижения) уровня кальция во внеклеточной жидкости увеличивает синтез мРНК ПТГ. Концентрация Ca²⁺ во внеклеточной жидкости у большинства пациентов с ХБП находится в пределах нормы, однако это требует напряжения компенсаторных механизмов, в первую очередь увеличения синтеза и секреции ПТГ. Гипокальциемия возникает вторично, в связи с низким уровнем кальцитриола и снижением кишечной абсорбции Ca²⁺, а также с задержкой фосфатов. Гиперфосфатемия усугубляет гипокальциемию, т. к. в этом случае Ca²⁺ образует с P нерастворимый фосфат кальция. Кроме того, гиперфосфатемия приводит к увеличению FGF 23, который вкупе со своим корцептором Клото снижает активность 1 α -гидроксилазы, что приводит к снижению кальцитриола и, соответственно, к уменьшению всасывания Ca в кишечнике.

Патологический (сниженный) ответ ПЩЖ на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости. Активность клеток патологических ПЩЖ в меньшей степени подавляется Ca²⁺, чем активность клеток нормальных желез. При ХБП снижается чувствительность ПЩЖ к Ca²⁺. Кроме того, снижается экспрессия CaSR, что дополнительно уменьшает возможность Ca²⁺ регулировать секрецию ПТГ и ассоциируется с гиперплазией ПЩЖ и дефицитом кальцитриола. При прогрессировании ВГПТ происходит увеличение минимального значения ПТГ, не подавляемого увеличенной концентрацией Ca²⁺, а значит для выключения секреции ПТГ требуются все большие концентрации Ca²⁺.

Нарушение действия ПТГ. При уремии происходит снижение действия ПТГ в почечной и в костной ткани. При назначении кальцитриола этот ответ может быть частично восстановлен.

Гиперпродукция FGF 23, который является важным биомаркером, участвующим при ХБП в нарушении регуляции гомеостаза фосфата и в патофизиологии МКН-ХБП, позволяет поддерживать стабильную концентрацию P крови в условиях снижения почечной функции. При ХБП уровень FGF 23 в крови возрастает, начиная со 2-й стадии, т. е. раньше, чем появляются значимые изменения концентраций в крови P и ПТГ. На ранних стадиях почечной недостаточности увеличение уровня FGF 23 является приспособительным механизмом, позволяющим увеличить экскрецию P и восстановить нормофосфатемию. Однако с прогрессированием ХБП данная схема перестает функционировать и запускается порочный круг. Высокий уровень FGF 23 снижает активность 1 α -гидроксилазы, что усугубляет дефицит кальцитриола и потенцирует возникновение и прогрессирование ВГПТ.

Гиперпродукция FGF 23 предопределяют более быстрое развитие ХБП до терминальной стадии, в том числе у пациентов с диабетической нефропатией, и ассоциирована с кардиоваскулярными осложнениями и смертностью.

Недостаточность витамина D. Дефицит витамина D очень часто возникает при ХБП и вносит весомый вклад в развитие ВГПТ, особенно на ранних стадиях снижения функции почек. Уровень витамина D ниже 20 нг/мл является независимым фактором риска ВГПТ.

Другие факторы, влияющие на развитие ВГПТ. На синтез и секрецию ПТГ влияют системные и местные факторы: метаболический ацидоз, интоксикация алюминием, глюкокортикоиды, катехоламины, эстрогены, ретиноиды и др. Особое значение имеет метаболический ацидоз, коррекция которого усиливает супрессию выработки ПТГ. Возраст является фактором риска развития ВГПТ у пациентов с умеренным снижением функции почек. Частота встречаемости ВГПТ максимальна у пациентов с хроническим гломерулонефритом и минимальна у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Таким образом, классический патогенез ВГПТ основан на гипотезе гиперсекреции ПТГ, вызванной физиологической реакцией на нарушения обмена Ca, P и витамина D при ХБП. Установлены генетические особенности развития патологии, аномалии CaSR и VDR, описана роль FGF 23. На рис. 1 приведена хронология развития ВГПТ при ХБП.

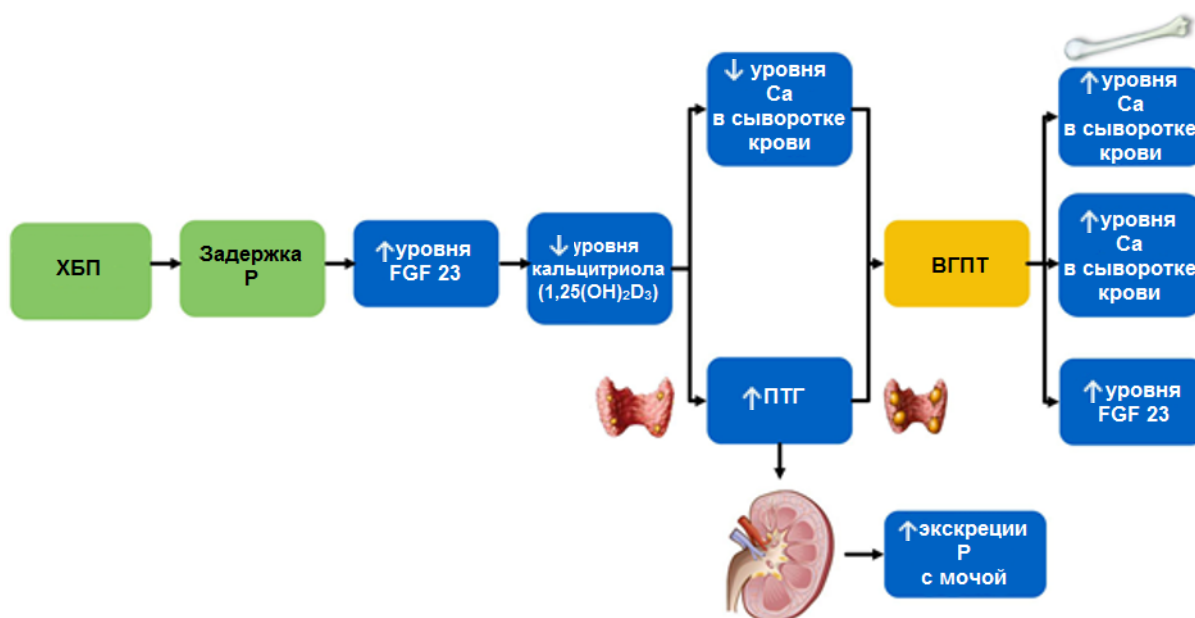


Рис. 1. Хронология вторичного гиперпаратиреоза

Понимание патогенеза ВГПТ позволяет обосновано выбирать альтернативные подходы к лечению и профилактике как на ранних этапах, так и при развитии терминальной стадии ХБП.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ВГПТ, а также МКН-ХБП основана на результатах лабораторного и инструментального исследования, выполняемого в группах риска развития данной патологии.

Факторы риска ВГПТ. Основным фактором риска, определяющим у пациентов с ХБП рост ПТГ, является СКФ. ПТГ возрастает выше 65 пг/мл при снижении уровня СКФ ниже 35,8 мл/мин/1,73 м².

Скрининговое исследование уровня ПТГ показано при рСКФ < 35 мл/мин/1,73 м². У пациентов с рСКФ ≥ 35 мл/мин/1,73 м² диагностический поиск следует проводить при выявлении дополнительных факторов риска ВГПТ, к которым относятся наличие недостаточности витамина D и типичного симптомокомплекса ВГПТ.

У всех пациентов с ХБП С3, С4, С5 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) следует проводить оценку уровня витамина D в сыворотке/плазме крови, а также наличия характерных симптомов ВГПТ.

Интерпретация результата исследования 25(ОН)D в сыворотке/плазме крови:

- 30–80 нг/мл — оптимальная обеспеченность витамином D;
- < 30 нг/мл — недостаточность витамина D;
- < 20 нг/мл — дефицит витамина D;
- < 10 нг/мл — тяжелый дефицит витамина D.

Содержание в сыворотке/плазме крови 25(ОН)D < 20 нг/мл — этиологический фактор развития ВГПТ.

Клиническими проявлениями ВГПТ и ассоциированных состояний у пациентов с ХБП также могут быть:

- минеральные нарушения: гиперфосфатемия, кожный зуд, гипо- или гиперкальциемия, проксимальная миопатия;
- костные нарушения: хроническая гиперпаратиреоидная остеодистрофия, остеопенический синдром, малотравматичные переломы;
- внескелетная кальцификация: кальциноз сосудов, сердечных клапанов, мягких тканей, кальцифилаксия, рецидивирующий нефролитиаз и/или нефрокальциноз, эрозивный гастрит, язва желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию, желчнокаменная болезнь, острый или хронический панкреатит.

Кальцификаты мягких тканей и кальцифилаксия являются важным проявлением минеральных нарушений при ВГПТ. Эти симптомы не характерны для додиализных пациентов, а у пациентов на диализе встречаются в 1–10 % случаев.

Наиболее частыми клиническими симптомами, ассоциированными с ВГПТ на фоне ХБП, являются: кожный зуд, костно-суставные боли, быстрая утомляемость мышц, затруднение при вставании, жажда. Наличие двух и более вышеуказанных симптомов — признак типичного для ВГПТ симптомокомплекса.

Определение ПТГ. У всех пациентов с ХБП и рСКФ < 35 мл/мин/1,73 м² проводится скрининг ВГПТ, включающий исследование содержания в сыворотке/плазме крови ПТГ, витамина D, Ca, P, а также оценку жалоб и клинических симптомов ВГПТ.

У пациентов с СКФ 35–59 мл/мин/1,73 м² диагностика ВГПТ проводится в случае выявления дефицита витамина D (содержание в сыворотке/плазме крови 25(ОН)D < 20 нг/мл) и/или типичного для ВГПТ симптомокомплекса (наличие двух и более симптомов: жалобы на кожный зуд, костно-суставные боли, мышечную слабость, жажду).

При оценке уровня ПТГ учитывают верхний предел референтного интервала для соответствующей стадии ХБП.

На основании результатов анализа нейросетевого алгоритма были установлены уровни ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП (табл. 1). 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.

Таблица 1

Интерпретация результата исследования паратиреоидного гормона в зависимости от стадии хронической болезни почек

Стадия ХБП	Верхний предел референтного интервала ПТГ, пг/мл	Примечание
ХБП С1, С2, С3 (СКФ > 35 мл/мин/1,73 м ²)	65	Соответствует верхнему пределу референтного интервала в общей популяции
ХБП С3, С4 (СКФ 15–35 мл/мин/1,73 м ²)	185	В 3 раза превышает верхний предел референтного интервала в общей популяции
ХБП С5 (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)	500	В 7,5 раз превышает верхний предел референтного интервала в общей популяции

Оценка параметров, подтверждающих синдром гиперпаратиреоза и его осложнения. При установлении синдрома гиперпаратиреоза проводится оценка параметров, подтверждающих данное заболевание и его осложнения: показателей фосфорно-кальциевого обмена, костных проявлений ВГПТ и метастатической кальцификации.

Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена. Определение показателей P и Ca 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.

Показано определение в сыворотке/плазме крови содержания общего Ca, альбумина, P.

Интерпретация результата исследования Ca 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 ионизированный 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 + $0,02 \cdot (40 - \text{уровень альбумина сыворотки/плазмы, г/л})$.

Интерпретация результата исследования Р в сыворотке/плазме крови:

- 0,8–1,45 ммоль/л — норма;
- $> 1,45$ ммоль/л — гиперфосфатемия;
- $< 0,8$ ммоль/л — гипофосфатемия.

Оценка костных проявлений ВГПТ. Специфическая остеопатия у пациентов с ХБП известна как «почечная остеодистрофия». Исторически считается, что основным этиологическим фактором почечной остеодистрофии является ВГПТ. В последние десятилетия представления о костной патологии у пациентов с ХБП эволюционировали от понятия «почечная остеодистрофия» до понятия «МКН-ХБП». Остеопатия при ХБП — это сложный и многофакторный процесс, одним из проявлений которого является снижение МПК с формированием остеопороза. Остеопороз у пациентов с ХБП возникает вторично, в связи с влиянием его факторов риска, присущих как общей популяции, так и только пациентам с ХБП. Все эти факторы модифицируют риск переломов, распространенность которых у диализных пациентов превышает аналогичные цифры в общей популяции, а их последствия значительно более тяжелые.

Двойная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) с оценкой МПК, Т-критерия, Z-критерия в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра, дистальной части луча выполняется во всех случаях ВГПТ у пациентов с ХБП.

Интерпретация данных проводится с использованием общепринятых критериев оценки. Наиболее важными показателями, характеризующими остеопатию у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, являются Z- и Т-критерии поясничного отдела позвоночника.

Алгоритм диагностики остеопороза у пациентов с ХБП представлен на рис 2.

Выявление остеопороза требует уточнения скорости метаболизма костной ткани.

ПТГ — основной показатель, определяющий скорость костного метаболизма. Однако в ряде случаев определения ПТГ недостаточно для получения убедительного заключения. С этой целью можно использовать биохимические маркеры костного метаболизма.



Рис. 2. Алгоритм диагностики остеопороза у пациентов с ХБП

Биохимические маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОС, СТх) полезны для определения степени тяжести остеопатии у пациентов с уровнем ПТГ более 500 пг/мл, в случае назначения медикаментозной терапии агонистами VDR, кальцимиметиками, при решении вопроса о ПТЭ, а также в случае рассмотрения вопроса о назначении ЛС для коррекции состояния костной ткани (БФ, деносумаб). В данных случаях исследование выполняют до назначения лечения, далее (в динамике) — в процессе лечения.

У пациентов с ХБП С1, С2, С3 референтный интервал ОС и СТх соответствует общепопуляционному.

У пациентов с ХБП 4–5-й стадий установлены следующие референтные диапазоны:

- ОС: ХБП С4 — 55–125 пг/мл, ХБП С5 до диализа — 35–235 пг/мл, диализные — 70–550 пг/мл;
- СТх: ХБП С4 — 0,3–1,2 пг/мл, ХБП С5 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 референтного интервала 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.

Оценка метастатической кальцификации. При установлении персистирующего и/или прогрессирующего гиперпаратиреоза с минеральными

и костными нарушениями по показаниям проводится дополнительная диагностика: ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ брахиоцефальной артерии для оценки степени кальцификации сосудов и сердечных клапанов, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Визуализация ПЩЖ. ВГПТ формируется скорее в результате гиперплазии клеток ПЩЖ, нежели их гипертрофии. Увеличение ПЩЖ происходит в случае развития первичного или вторичного гиперпаратиреоза. Характер увеличения и гистологическая картина увеличенных ПЩЖ при ПГПТ и ВГПТ различны.

При ПГПТ наиболее часто выявляется моноклональная аденома одной железы.

При ВГПТ, основными причинами формирования которого является нарушение фосфорно-кальциевого обмена и дефицит кальцитриола при уремии, чаще происходит гиперплазия всех ПЩЖ, причем морфологические изменения прогрессируют с течением времени (поздние стадии характеризуются трансформацией диффузной гиперплазии в узелковую моноклональную пролиферацию).

Этот процесс не всегда симметричен. Неадекватное увеличение может быть объяснено присутствием узелковой гиперплазии или аденоматозных изменений, т. е. формированием третичного гиперпаратиреоза.

Ряд исследований, выполненных с целью выяснения частоты встречаемости и наиболее характерных мест эктопии ПЩЖ, позволил установить, что при ВГПТ у диализных пациентов частота эктопированных желез составляет от 15–20 до 45,7 % случаев. Чаще всего происходит эктопия нижних ПЩЖ, что объяснимо с точки зрения эмбриогенеза. Местами локализации эктопии являются (в порядке уменьшения частоты): тиреоидная паренхима (33,3 %), щитовидно-тимусная трубка (18,5 %), тимус (14,8 %), футляр сонной артерии (7,4 %), верхнее средостение (7,4 %), по ходу пищевода (7,4 %), латерально к щитовидной железе (3,7 %); позадиглоточное пространство (3,7 %), по ходу возвратного нерва (3,7 %). Перечисленные особенности осложняют хирургическое лечение ВГПТ и должны учитываться при выборе тактики лечения.

Визуализация ПЩЖ не является обязательной процедурой для диагностики ВГПТ. В случае диагностированного ВГПТ эта процедура является важной при решении следующих задач:

- 1) предварительная визуализация гиперплазированных ПЩЖ перед планируемым оперативным вмешательством, для облегчения их поиска во время хирургического вмешательства;
- 2) определение прогноза течения ВГПТ и выбора стратегии ведения заболевания в конкретном случае;
- 3) оценка динамики болезни и эффективности терапевтических вмешательств;
- 4) дифференциальная диагностика синдрома гиперпаратиреоза.

В связи с доступностью, дешевизной и отсутствием лучевой нагрузки методом выбора является ультразвукография, 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. Некоторые авторы считают, что наилучшей стратегией дооперационной визуализации ПЩЖ является использование двух методов: УЗИ и сцинтиграфии, особенно если применение одного из них не позволяет визуализировать патологический очаг. Тонкоигольная аспирационная биопсия, КТ и МРТ — методы третьего выбора и используются при недостаточной информативности ультразвукографии и сцинтиграфии. Все рассмотренные методы демонстрируют более высокую диагностическую чувствительность и специфичность при ВГПТ, в случае больших ПЩЖ и при отсутствии сопутствующей патологии ЩЖ.

Сравнение результатов измерений гиперплазированных ПЩЖ показывает, 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 при загрудинном расположении ПЩЖ, а также при сопутствующей узловой патологии ЩЖ.

Классическая картина ВГПТ сопровождается увеличением двух и более ПЩЖ, чаще расположенных у нижних полюсов долей ЩЖ или в нижней трети. Суммарный объем ПЩЖ 1,5 см³ указывает на вероятность высокого уровня ПТГ (более 1000 пг/мл) и свидетельствует о потенциально невысоком терапевтическом эффекте подавления гиперфункции ПЩЖ, что является дополнительным аргументом по выбору хирургической тактики лечения ВГПТ.

Таким образом, основными показаниями для визуализации ПЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП являются:

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

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциально-диагностические признаки этиологических причин синдрома гиперпаратиреоза представлены в табл. 2.

Таблица 2

Дифференциально-диагностические признаки причин синдрома гиперпаратиреоза

Нозология	Основные диагностические признаки заболевания
ВГПТ на фоне ХБП	1) Са снижен, или в норме, или повышен; 2) P повышен; 3) ПТГ выше верхнего предела референтного интервала для данной стадии ХБП; 4) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ; 5) УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ
ВГПТ на фоне первичного дефицита витамина D	1) Са снижен или в норме; 2) P в норме; 3) ПТГ повышен; 4) витамин D < 20 нг/мл; 5) на фоне пробного лечения препаратами витамина D — нормализация содержания в сыворотке/плазме крови Са и ПТГ; 6) УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии ПЩЖ
ВГПТ на фоне заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции	1) Са снижен; 2) P снижен; 3) ПТГ повышен; 4) витамин D < 20 нг/мл; 5) ХБП не установлена, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² ; 6) целиакия; 7) симптомы заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции: хроническая диарея, снижение массы тела, вздутие живота, общие симптомы в виде утомляемости и общей слабости; 8) железодефицитная и фолиеводефицитная анемия, герпетический дерматит, периферическая нейропатия, кожные высыпания, остеопения или остеопороз, бесплодие, гипоальбуминемия, повышение уровней трансаминаз
Псевдогиперпаратиреоз	1) Са снижен; 2) ПТГ повышен; 3) ХБП не установлена, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² ; 4) УЗИ шеи: ПЩЖ не визуализируются; 5) наследственный синдром; 6) остеодистрофия Олбрайта (низкорослость и скелетные аномалии в виде укорочения пястных и плюсневых костей)
Первичный гиперпаратиреоз	1) Са повышен; 2) P снижен или в норме; 3) ПТГ повышен; 4) СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² или снижена (ХБП по причине нефролитиаза или нефрокальциноза); 5) УЗИ шеи: признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ

Таким образом, ВГПТ на фоне ХБП диагностируют в следующих случаях:

- ХБП С3–5 (СКФ < 60 мл/мин/мин/1,73 м²);
- при уровне ПТГ выше верхней границы референтного интервала, установленного с учетом СКФ;
- отсутствие данных, свидетельствующих об иной причине гиперпаратиреоза, в первую очередь о ПГПТ (нет гиперкальциемии и гипофосфатемии).

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения ВГПТ при ХБП — нормализация ПТГ, минеральных нарушений, предотвращение развития/замедление прогрессирования костных нарушений, внескелетной кальцификации.

При решении вопроса о назначении лечения следует учитывать тенденции биохимических изменений, результаты комплексной оценки минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (не единичного показателя).

Важно понимать, что между критериями диагностики и критериями назначения лечения ВГПТ, а также целями лечения нельзя ставить знак равенства. Необходима оценка с точки зрения значимых клинических исходов: костный метаболизм и переломы, сосудистая кальцификация и сердечно-сосудистые исходы, общая выживаемость пациентов.

Лечение включает следующие мероприятия:

- коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена;
- лечение недостаточности витамина D;
- назначение кальцитриола или других аналогов витамина D;
- назначение кальцимитетиков;
- ПТЭ;
- назначение ЛС, влияющих на МПК.

Коррекция фосфорно-кальциевых нарушений. Для лечения гиперфосфатемии назначают гипофосфатную диету, а в случае нерезультативности диетических мероприятий — фосфат-связывающие ЛС.

Диета с ограничением продуктов с высоким содержанием P является действенной мерой по нормализации фосфатемии. Однако, как известно, у пациентов с ХБП имеется ряд диетических ограничений помимо фосфатов, что усложняет задачу по выполнению данной рекомендации. Кроме того, приверженность людей к выполнению рекомендаций по изменению образа жизни довольно низкая, и пациенты с ХБП не являются исключением. Важны их мотивация и обучение — это задача врачей.

Строгий контроль за потреблением продуктов с высоким содержанием P (молочные продукты, мясо, рыба) позволяют достоверно снизить его уровень у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, что создает условия для назначения

активных форм метаболитов витамина D для супрессии повышенного уровня ПТГ крови, а также улучшает качество жизни пациентов за счет снижения кожного зуда и клинические исходы МХН-ХБП.

Соблюдение гипофосфатной диеты выглядит, с точки зрения врачебной рекомендации, простым, патогенетически обоснованным и экономически низкочастотным методом коррекции ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений. Однако это требует значимых усилий по достижению приверженности пациентов к выполнению данной рекомендации. Следует практиковать обучение пациентов правилам рационального питания, выбора продуктов, контролировать дисциплинированность, правильность заполнения пищевых дневников и подсчета содержания P в продуктах.

Наиболее часто в качестве фосфат-связывающих ЛС применяют кальция карбонат (ацетат) внутрь, в суточной дозе 500–1500 мг элементарного кальция, 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 С5Д дополнительно к гипофосфатной диете и фосфат-связывающим ЛС можно увеличить выведение фосфата путем удлинения сеанса диализа и/или использования диализата с концентрацией кальция 1,25–1,5 ммоль/л.

Для коррекции гипокальциемии используется назначение лекарственных средств кальция, витамина D.

Лечение недостаточности витамина D. Высокая частота встречаемости дефицита витамина D у пациентов с ХБП, ассоциированная с повышением уровня ПТГ, подтверждает целесообразность применения ЛС витамина D для коррекции данного состояния, а также профилактики костных нарушений, ассоциированных с его дефицитом.

Ранее считалось, что применение холекальциферола нецелесообразно у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП. Новые данные свидетельствуют о необходимости разработки оптимального протокола восполнения недостаточности витамина D с целью минимизации риска развития и прогрессирования ВГПТ, а также ассоциированных с ним состояний. Добавка эргокальциферола или холекальциферола желательна на любой стадии ХБП, т. к. это улучшает сывороточный уровень витамина D, снижает уровень ПТГ без значимого ухудшения фосфорно-кальциевого обмена, может предупредить развитие остеопороза.

Подходы к лечению дефицита витамина D соответствуют общепопуляционным. Оптимальный протокол лечения и профилактики дефицита витамина D в общей популяции также до сих пор дискутируется. Ранее общепринятой у взрослых была схема, включающая загрузочную дозу 50 000 МЕ витамина D 1 раз в неделю в течение 8 недель, далее — поддерживающая терапия 1500–2000 МЕ в сутки. Профилактическая доза обсуждается в пределах 600–1000 МЕ в сутки. В настоящее время дискуссионным

является целесообразность применения загрузочной дозы, особенно у пациентов с ХБП.

Содержание в сыворотке/плазме крови $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл — показание для лечения недостаточности витамина D у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний проводится лечение недостаточности витамина D путем приема внутрь холекальциферола:

- при уровне витамина D 10–19 нг/мл — в суточной дозе 2000 МЕ/сут;
- при уровне витамина D менее 10 нг/мл — в суточной дозе 3000 МЕ/сут.

Для контроля эффективности и безопасности лечения недостаточности витамина D 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 уровня $25(\text{OH})\text{D}$ кратность оценки вышеуказанных биохимических показателей определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год.

Назначение кальцитриола или других аналогов витамина D. Показания для назначения кальцитриола или других аналогов витамина D:

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

Диализные пациенты с ХБП в большинстве случаев нуждаются в длительном, по возможности постоянном лечении кальцитриолом или аналогами витамина D, т. к. по сути это заместительная терапия. Кальцитриол назначают в начальной дозе 0,25–0,5 мкг/сут внутрь или внутривенно, затем титруют до 0,5–5,0 мкг/сут. Конечная доза ЛС определяется индивидуальным ответом на лечение конкретного пациента. Нами использованы дозы, которые были значительно меньше рекомендованных, но они продемонстрировали удовлетворительную эффективность даже в случае ПТГ более 1000 пг/мл.

Кроме того, используют негиперкальциемические аналоги витамина D, например парикальцитол по 5 мкг (1 мл) внутривенно болюсно, не чаще чем через 1 день, обычно через катетер для гемодиализа.

Мониторинг Са и Р проводится не реже 1 раза 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.

Рекомендуется снизить дозу или отменить кальцитриол или другой стерол витамина D при гиперкальциемии (на 0,25 ммоль/л и более превышает верхнюю границу референтного интервала), гиперфосфатемии.

При применении активных метаболитов витамина D необходимо соблюдение строгой гипофосфатной диеты и регулярный (не реже чем 1 раз в месяц) мониторинг уровней Са и Р для своевременного выявления и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и предотвращения метастатической кальцификации.

Определение уровня ПТГ на этапе подбора дозы кальцитриола необходимо выполнять 1 раз в 3 месяца, при подобранной схеме терапии кальцитриолом — 1 раз в 6 месяцев.

Терапия кальцитриолом и/или аналогами витамина D достаточно хорошо изучена у диализных пациентов. Вместе с тем не все определено для лиц с ХБП С3, С4. Существует мнение, что лечение следует начинать при ХБП С4. Доза должна быть достаточной для поддержания уровня ПТГ в целевом диапазоне и не вызывать повышение Са и Р крови выше рекомендуемых значений.

Диета с ограничением фосфата, фосфатсвязывающие препараты и восполнение дефицита витамина D являются эффективными мерами, комплексными назначению кальцитриола и/или аналогов витамина D для контроля ВГПТ. Следует иметь в виду, что применение кальцитриола может усугубить минеральные нарушения, в связи с чем цель лечения достигнута не будет, а ВГПТ и ассоциированные состояния, в первую очередь метастатическая кальцификация, будут прогрессировать.

Назначение кальцимитетиков. В настоящее время созданы синтетические модуляторы активности CaSR. Аллостерические активаторы (фенилалкиламины), среди которых можно выделить цинакальцет (cinacalcet), уже широко применяются для лечения гиперпаратиреоза. Ведется разработка других препаратов. Применение кальцимитетиков позволяет уменьшить проявления метастатической кальцификации не только за счет снижения ПТГ и улучшения показателей минерального обмена, но и за счет прямого воздействия активации CaSR на процесс эктопической кальцификации.

Цинакальцет — первый препарат из группы сенситизаторов CaSR, который был одобрен FDA в 2004 г. Он относится к кальцимитетикам II типа. Данное ЛС связывается с трансмембранным регионом CaSR, в результате чего последний меняет структурную конфигурацию так, что становится более чувствительным к Са. В отличие от препаратов витамина D, цинакальцет не увеличивает уровень Са крови. Элиминация цинакальцета на 80 % осуществляется через почки. Показано, что фармакокинетика препарата не изменяется у диализных пациентов. Среди побочных эффектов при применении цинакальцета наиболее часто встречаются тошнота и рвота, а также гипокальциемия. Обычная доза цинакальцета составляет 30–180 мг в сутки. Начинают лечение с 30 мг и увеличивают на 30 мг каждые 2–4 недели под контролем уровня ПТГ.

Этелкальцетид — кальцимитетик следующего поколения, который назначается внутривенно в дозе 2,5–15 мг непосредственно после диализной

сессии, 3 раза в неделю. Этелкальцетид превосходит цинакальцет в эффективном контроле ВГПТ: снижение уровня ПТГ на фоне его применения регистрируется чаще и более выражено. Внутривенное введение обеспечивает полный контроль за применением лекарственного средства со стороны медицинских работников, тем самым повышая приверженность пациентов к лечению. Снижение уровня ПТГ ассоциируется с сопутствующим снижением уровня кальция и фосфата в сыворотке крови. При этом характерные для цинакальцета побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта практически не регистрируются.

Применение осуществляют под контролем ПТГ, Са, Р. Кальцимитетики противопоказаны при гипокальциемии, ПТГ < 100 пг/мл, на додиализных стадиях ХБП.

Паратиреоидэктомия. Неспособность высоких доз кальцитриола сгладить признаки ВГПТ предполагает наличие больших плохо подавляемых желез, требующих удаления. Чаще всего это относится к пациентам с терминальной стадией ХБП, у которых длительное течение декомпенсированного ВГПТ приводит к формированию аденомы ПЩЖ с автономной секрецией ПТГ. В среднем 1,3 % пациентов на гемодиализе и 1,1 % — на перитонеальном диализе нуждаются в ПТЭ.

Важно понимать, что ПТЭ у пациентов с ВГПТ по сути — «терапия отчаяния», т. е. ее назначение является подтверждением исчерпанности терапевтических мероприятий при значимых негативных последствиях заболевания. Патогенетически данный вид лечения необоснован, поэтому показания для применения ПТЭ сужаются с появлением новых возможностей терапевтической профилактики и коррекции ВГПТ и ассоциированных состояний.

В настоящее время показание к выполнению ПТЭ — тяжелый гиперпаратиреоз, рефрактерный к медикаментозной терапии при котором выявляются:

- 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 Р;
- размеры ПЩЖ > 1 г (> 0,5 см³) при отсутствии подавления ПТГ в течение не менее 6–8 недель консервативной терапии.

Оптимальный протокол хирургического лечения ВГПТ является предметом обсуждения. Предлагаются субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с ауто-трансплантацией, тотальная ПТЭ без ауто-трансплантации. Большинство авторов склоняется к мнению, что оптимальный протокол — тотальная ПТЭ с ауто-трансплантацией (классический вариант — гетеротопическая ауто-трансплантация в мышцу предплечья на стороне, противоположной артериовенозной фистуле). В связи с достаточно высокой частотой

эктопии ПЩЖ в ткань ЩЖ во время оперативного вмешательства желательно удаление узлов ЩЖ. Если ПЩЖ не найдены в местах обычной локализации, необходима ревизия ткани ЩЖ, затем ревизия и удаление тимуса, а также, в случае необходимости, ревизия верхнего средостения и области пищевода, особенно слева.

Результаты ПТЭ свидетельствуют, что даже после тотальной операции $2/3$ пациентов имеют нормальный или повышенный уровень ПТГ. Причина этого до конца неизвестна, однако одним из объяснений является эктопия ПЩЖ. При этом серьезным отрицательным последствием тотальной ПТЭ может стать развитие гипопаратиреоза и ассоциированной с ним адинамической костной болезни.

Предоперационная визуализация ПЩЖ не является обязательной, поскольку считается, что хирург сможет найти увеличенные железы в ходе операции. Вместе с тем дооперационное уточнение локализации ПЩЖ позволяет сократить время хирургического вмешательства, а также уменьшить число рецидивов, тем самым улучшить исход ПТЭ. При субтотальной ПТЭ рецидив ВГПТ возникает в 19 % случаев, если дооперационная локализация ПЩЖ не была установлена. Если при выполнении операционного вмешательства учитываются данные двухфазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc sestamibi и ультрасонографии, то вероятность рецидива снижается до 2 и 10 % случаев соответственно. Аргументами за выполнение предоперационной визуализации являются данные о том, что частота эктопии ПЩЖ достигает 20 %, а частота сопутствующей узловой патологии ЩЖ — 40–50 %. В случае рецидива ВГПТ и планирования повторной ПТЭ также желательно выполнить визуализацию ПЩЖ обоими методами.

Лечение костной патологии. В связи со сложными и разнообразными нарушениями костного обмена у диализных пациентов, а также особенностями фармакокинетики медикаментозных препаратов в данной популяции общепринятые терапевтические воздействия с целью предотвращения переломов у неуремической популяции не могут быть безоговорочно экстраполированы на пациентов с уремией.

Коррекция костных проявлений ВГПТ в настоящее время включает, в первую очередь, модификацию факторов риска потери массы кости. Основными и традиционными лечебными рекомендациями при остеопорозе на фоне ХБП с развитием ВГПТ является использование фосфат-биндеров, активных метаболитов витамина D и ПТЭ. Использование терапии эстрогенами и, возможно, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов у женщин, а также препаратами тестостерона у мужчин при выявлении признаков гипогонадизма представляется оправданным дополнением к традиционному лечению. Активно изучается эффективность и безопасность использования БФ. В настоящее время считается оправданным использование БФ у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию, при наличии переломов вследствие остеопороза, а также при постоянном

приеме глюкокортикоидов. Показания для назначения БФ могут также включать лечение остеопороза, гиперкальциемии и/или внекостных кальцификатов. У лиц с ВГПТ и остеопорозом предпочтительным является одновременное назначение препаратов кальцитриола и БФ в связи с разнонаправленными и дополняющими друг друга механизмами действия.

Нами было 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 МПК.

Для уточнения факторов, влияющих на исход терапии БФ у диализных пациентов, необходимо проведение дальнейших исследований.

Показания к госпитализации пациентов с ВГПТ на фоне ХБП. Госпитализация пациентов с ВГПТ на фоне ХБП показана в следующих случаях:

- декомпенсация минеральных нарушений, требующая коррекции в стационарных условиях;
- обострение висцеральных проявлений, требующее коррекции в стационарных условиях;
- перелом;
- выполнение хирургического лечения.

НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальный протокол динамического наблюдения пациентов требует проведения долгосрочных проспективных исследований. Эти данные также оказывают влияние на стратегию лечения ВГПТ и ассоциированных состояний.

У пациентов с ВГПТ, получающих стандартную заместительную почечную терапию и по показаниям — препараты кальция и витамина D, 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 D в случае, когда это не приводит к существенным изменениям (нормализации) показателей фосфорно-кальциевого обмена, не оказывает статистически значимого влияния на уровень ПТГ в ходе динамического наблюдения.

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 персистенция гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

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.

У пациентов со стабильными показателями фосфорно-кальциевого обмена на фоне отсутствия его коррекции или применения диеты в сочетании с препаратами кальция и витамина D, для контроля уровня ПТГ достаточно выполнять его определение 1 раз в год, за исключением лиц молодого возраста с высокими исходными уровнями ПТГ, ЩФ, ОС, СТх и персистенцией гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

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

- ХБП С3: ПТГ, Са, Р — 1 раз в год;
- ХБП С4: ПТГ — 1 раз в год; Са, Р — 1 раз в 6 месяцев;
- ХБП С5, С5Д: ПТГ — 1 раз в 6 месяцев; Са, Р — 1 раз в 3 месяца.

У пациентов с ХБП и при 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 месяцев, 25(ОН)D — 1 раз в год; Са, Р — 1 раз в 1–3 месяца.

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.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Звенья патогенеза ВГПТ при ХБП включают:

- а) задержку в организме фосфата;
- б) повышение синтеза активной формы витамина D;
- в) снижение синтеза активной формы витамина D;
- г) снижение уровня Са в крови;
- д) повышение уровня Са в крови;
- е) компенсаторное повышение ПТГ в крови.

2. Клинические проявления ВГПТ и ассоциированных состояний у пациентов с ХБП:

- а) кожный зуд;
- б) костно-суставные боли;
- в) жажда;
- г) кальциноз сосудов;
- д) язва желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением;

е) все вышеперечисленное.

3. Какие изменения в крови наблюдаются при ВГПТ на фоне ХБП:

- а) уровень ПТГ в крови нормальный;
- б) уровень ПТГ в крови повышен;
- в) гипокальциемия;
- г) гиперкальциемия;
- д) гиперфосфатемия;
- е) гипофосфатемия.

4. При подтверждении гиперкальциемии следующим этапом диагностики является:

- а) проведение общеклинического анализа крови;
- б) определение ПТГ в крови;
- в) определение общего витамина D₃ (холекальциферола);
- г) определение витамина В₁₂ в крови;
- д) определение креатинина в крови.

5. Для оценки костных проявлений ВГПТ необходимо провести инструментальное обследование:

- а) двойную рентгеновскую абсорбциометрию;
- б) ультразвукографическое обследование ПЩЖ;
- в) рентген тазобедренных суставов;
- г) компьютерную томографию ПЩЖ.

6. Учитывая разнообразие причин синдрома гиперпаратиреоза, необходимо проводить дифференциальную диагностику данного заболевания:

- а) с ВГПТ на фоне первичного дефицита витамина D;
- б) ВГПТ на фоне заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции;
- в) псевдогиперпаратиреозом;
- г) первичным гиперпаратиреозом;
- д) ВГПТ на фоне ХБП;
- е) со всем вышеперечисленным.

7. Лечение ВГПТ на фоне ХБП включает следующие мероприятия:

- а) назначение ЛС Са, витамина D;
- б) назначение гормональной заместительной терапии;
- в) назначение кальцимитетиков;
- г) назначение ингибиторов протоновой помпы (омепразол и др.);
- д) назначение ЛС, влияющих на МПК;
- е) ПТЭ.

Ответы: 1 — а, в, г, е; 2 — е; 3 — б, в, д; 4 — б, в, д; 5 — а; 6 — е; 7 — а, в, д, е.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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. N 7. P. S1–59.
2. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42, N 4, suppl 3. P. S1–201.
3. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт. Минск : БГМУ, 2021. 177 с.
4. *Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey* / A. K. Bello [et al.] // *BMJ.* 2019. Vol. 367. 15873 p.
5. *Horl, W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes* / W. H. Horl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19, N 5. P. 2–8.
6. *Joy, M. S. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and direct costs of treatment* / M. S. Joy // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13, N 5. P. 397–411.
7. *Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm* / S. Moe [et al.] // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2007. Vol. 14. N 1.
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. Vol. 113. P. S1–130.
9. *Target range of PTH in ESRD patients* / T. Shigematsu [et al.] // *Clin. Calcium.* 2002. Vol. 12, N 12. P. 1665–1673.
10. *Pazianas, M. 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* / M. Pazianas, P. D. Miller // *J. Bone. Metab.* 2020. Vol. 27, N 1. P. 1–13.
11. *Phelps, K. R. An examination of multiple explanations for secondary hyperparathyroidism* / K. R. Phelps, D. L. Mason // *Clin. Nephrol.* 2020. Vol. 94, N 2. P. 70–77.
12. *Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек* / Н. В. Карлович [и др.] // *Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* 2020. Т. 19, № 2. С. 186–194.
13. *Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза : инструкция по применению № 147-1220 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2020* / Н. В. Карлович [и др.]. Минск, 2020. 5 с.
14. *Jean, G. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients* / G. Jean, J. C. Souberbielle, C. Chazot // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, N 4. P. 328.
15. *Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold* / M. Metzger [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, N 7. P. 2922–8.
16. *Obi, Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease* / Y. Obi, T. Hamano, Y. Isaka // *Dis. Markers.* 2015.
17. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline* / M. F. Holick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930.
18. *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых* // *Пробл. эндокр.* 2016. № 4. С. 60–84.
19. *Метод лечения недостаточности витамина D : инструкция по применению № 154-1220 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2020* / Н. В. Карлович [и др.]. Минск, 2020. 4 с.

20. *Magnitude* and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / E. W. Young [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44, suppl. 2. P. 34–38.
21. *Recent* changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study / F. Tentori [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10, N 1. P. 98–109.
22. *Patient-based* surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / J. L. Pasiëka [et al.] // *World. J. Surg.* 2002. Vol. 26, N 8. P. 942–9.
23. *The EANM* practice guidelines for parathyroid imaging / P. Petranović Ovčariček [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, N 9. P. 2801–2822.
24. *Miller, P. D.* Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach / P. D. Miller // *Cleve. Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76, N 12. P. 715–723.
25. *Risk* factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism / P. G. Lacativa [et al.] // *J. Clin. Densitom.* 2005. Vol. 8, N 3. P. 352–361.
26. *Pattern* of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America / M. Cozzolino [et al.] // *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37, N 6. P. 2748–2762.
27. *The calcium-sensing* receptor — a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / M. Rodriguez [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 288, N 2. P. 253–264.
28. *Is there* a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? / P. D. Miller // *Semin. Dial.* 2007. Vol. 20, N 3. P. 186–190.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Мотивационная характеристика темы	4
Определение понятия	6
Патогенез.....	7
Диагностика	9
Дифференциальная диагностика	16
Лечение.....	17
Наблюдение	23
Самоконтроль усвоения темы.....	24
Список использованной литературы.....	26

Учебное издание

Карлович Наталия Викторовна
Мохорт Татьяна Вячеславовна
Сазонова Елена Геннадьевна и др.

**ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ НА ФОНЕ ХРО-
НИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 08.11.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 490.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.