

Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом

Л.В. Егшатын¹, Л.Я. Рожинская¹, Н.С. Кузнецов¹, И.В. Ким¹, Артемова А.М.¹, А.И. Мордик², А.В. Пушкина², В.Н. Борисов², В.Ю. Шило³, А.И. Бухман¹, О.В. Ремизов¹, А.В. Ильин¹, Н.И. Сазонова¹, Т.О. Чернова¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

²Центр экстракорпоральной терапии ООО Компания "Фесфарм" Москва

³СПДО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Егшатын Л.В. – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ; Рожинская Л.Я. – профессор, доктор мед. наук, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ; Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГБУ ЭНЦ; Ким И.В. – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ ЭНЦ; Артемова А.М. – врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ; Мордик А.И. – канд. мед. наук, главный врач центра экстракорпоральной терапии ООО Компания "Фесфарм" Москва; Пушкина А.В. – канд. мед. наук, заведующая отделением № 1 центра экстракорпоральной терапии ООО Компания "Фесфарм" Москва; Борисов В.Н. – заведующий отделением № 2 центра экстракорпоральной терапии ООО Компания "Фесфарм" Москва; Шило В.Ю. – доцент кафедры нефрологии СПДО Московский государственный медико-стоматологический университет; Бухман А.И. – профессор, доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ ЭНЦ; Ремизов О.В. – доктор мед. наук, заведующий отделением рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ ЭНЦ; Ильин А.В. – зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ; Сазонова Н.И. – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ ЭНЦ; Чернова Т.О. – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ ЭНЦ.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является серьезным осложнением у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), поражающая костную и сердечно-сосудистую системы.

Цель: оценить влияние Мимпары (Цинакальцет HCl) на показатели фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и минеральной плотности костей (МПК) в сравнении с паратиреоидэктомией (ПТЭ) у пациентов с терминальной стадией ХБП на гемодиализе, рефрактерных к терапии альфакальцидолом.

Материал и методы. В 6-месячное исследование были включены 62 гемодиализных пациента с ВГПТ. Все пациенты имели показания к ПТЭ, основанные на клинико-лабораторных исследованиях. Лечение Мимпарой получали 40 пациентов. Доза титровалась каждые 4 недели, начальная составила 30 мг, максимальная – 180 (средняя $59,1 \pm 34,2$) мг/сут. ПТЭ подверглись 22 пациента. Объем оперативного вмешательства зависел от количества гиперплазированных околотитовидных желез (ОЦЖ).

Результаты. Через 6 месяцев средние уровни ПТГ, Са, СахР, СТх и ОК статистически достоверно снизились на 55,7%, 13,8%, 34,3%, 21,4 и 1,4% в группе Мимпары против 90,7%, 14%, 55,5%, 58,7% и 26,9% группы ПТЭ.

У 94,3% пациентов, принимающих Мимпару, отмечается снижение иПТГ на более чем 30%, из них у 74,3% – на более чем 50% от исходного уровня. Целевые значения иПТГ достигнуты у 28,6% пациентов. Через 6 месяцев после ПТЭ уровень иПТГ у 50% пациентов был < 100 пг/мл, у 27,3% соответствовал рекомендациям KDOQI, у 18,2% был > 300 пг/мл. Выявлено значительное достоверное повышение уровня 25(OH)D в группе ПТЭ (на 127,3%, $p < 0,01$) по сравнению с группой Мимпары (6,72%, $p < 0,01$). В отличие от достоверного прироста МПК после ПТЭ, на фоне терапии Мимпарой отмечается стабилизация показателей. Терапия Мимпарой способствует уменьшению объема ОЦЖ, как с исходным объемом < 500 мм³, так и > 500 мм³.

Выводы. Результаты свидетельствуют об эффективности ПТЭ и Мимпары в стабилизации проявлений (нарушения фосфорно-кальциевого и костного обмена) ВГПТ у гемодиализных пациентов. В отличие от лечения Мимпарой, после ПТЭ маркеры костного метаболизма снижаются, МПК восстанавливается эффективнее. У части пациентов без выраженной ренальной остеодистрофии, возможно отказаться от проведения паратиреоидэктомии в пользу лечения Мимпарой.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, паратиреоидэктомия, Мимпара.

The treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients' refractory to alfacalcidol

L.V. Egshatyan, L.Ya. Rozhinskaya, N.S Kuznetsov, I.V. Kim, A.M. Artemova, A.I. Mordik, A.V. Pushkina, V.N. Borisov, V. Yu. Shilo, A.I. Bukhman, O.V. Remizov, A.V. Ilin, N.I. Sazonova, T.O. Chernova

Background. Secondary hyperparathyroidism (sHPT) is one of the serious complications in chronic kidney disease and is associated with progressive bone disease and vascular calcification.

The objective of the study was to determine the impact of Mimpara (Cinacalcet HCl) on mineral disorder, bone turnover and bone mineral density (BMD) versus parathyroidectomy (PTx) in haemodialysis patients' refractory to alfacalcidol.

Materials and methods. 62 haemodialysis patients with sHPT were enrolled in this 6-months prospective study. All of them had surgical indications for PTx. Surgical indications was established according to clinical or biological assessment. 40 patients underwent Mimpara treatment. Dose of Mimpara was titrated every 4 weeks. Sequential doses included 30–180 (mean 59.1 ± 34.2) mg/day. 22 patients underwent PTx. The surgical technique was depended on quantity of hyperplastic parathyroid glands.

Results. In 6 months mean iPTH, Ca, Ca \times P, CTx and OC levels significantly decreased by 55.7%, 13.8%, 34.3%, 21.4 and 1.4% in the Mimpara group vs. 90.7%, 14%, 55.5%, 58.7% and 26.9% in the PTx group. Median serum iPTH level decreased by 30% after initiation of Mimpara in 94.3% patients, from them by 50% in 74.3%. Achieved the KDOQI treatment targets for PTH in 28.6% patients.

In 6 months after PTx median serum iPTH level was <100 pg/ml in 50% patients, achieved the KDOQI treatment targets in 27.3%, >300 pg/ml in 18.2%. Median serum 25(OH)D after PTx significantly increase by 127.3% vs 6.72% in the Mimpara group. In 6 months active restoration of BMD was found in the PTx patients, and patients treated with Cinacalcet showed stabilization of BMD.

Mimpara therapy led to a reduction in glandular volume during the course of the study: in both glands with a baseline volume <500 mm³ and with a baseline volume \geq 500 mm³.

Conclusions. PTx and Cinacalcet therapy improves phosphorus-calcium homeostasis, bone turnover, but bone resorption and formation markers decreased better in the PTx group compared to Cinacalcet group. The effectiveness and safety of Mimpara for secondary hyperparathyroidism were evaluated in dialysis patients' refractory to alfacalcidol, which reduced the need for parathyroidectomy in patient without severe osteodystrophy.

Key words: Secondary hyperparathyroidism, haemodialysis, parathyroidectomy, Mimpara (Cinacalcet HCl).

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое и серьезное осложнение хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов как на диализе, так на преддиализной стадии [55]. Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) на ранних стадиях ХБП (скорость клубочковой фильтрации 60–90 мл/мин) носит компенсаторный характер. При прогрессировании ХБП происходит гиперплазия околощитовидных желез (ОЩЖ), автономный синтез ПТГ, что приводит к декомпенсации минерального обмена [51, 55].

Повышенные уровни ПТГ, изменения концентраций кальция и фосфора формируют клиническую картину ВГПТ и независимо связаны с высокой заболеваемостью и смертностью диализных пациентов [3, 17]. Кардиоваскулярные заболевания и поражение костей у пациентов с терминальной ХБП взаимосвязаны [25]. Известно, что сосуществование сосудистых факторов риска и костных нарушений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП.



Ким Илья Викторович – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-916-122-95-87. E-mail: ilyakim@yandex.ru

Целевые значения кальция = фосфорного обмена приведены в Клинических практических рекомендациях KDOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек [43] и в Клинических практических рекомендациях KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек [26].

У многих пациентов ВГПТ удается контролировать диетическими ограничениями по содержанию фосфора и стандартной фармакотерапией (фосфорсвязывающие препараты, введение кальцитриола или альфакальцидола). Однако при гиперплазии ОЩЖ с узловой трансформацией и моноклональным ростом эти меры не могут замедлить прогрессирование ВГПТ [57], в связи с чем формируется когорта пациентов, резистентных к указанной терапии и нуждающихся в хирургическом лечении [32, 63]. Паратиреоидэктомии (ПТЭ) является эффективным методом лечения выраженного ВГПТ, резистентного к медикаментозной терапии. Однако оперативное лечение ВГПТ является инвазивным методом, имеет 3–4% осложнений и в 10–80% случаев заболевание рецидивирует [21, 29, 31, 56, 71].

Поскольку кальцийчувствительный рецептор (CaSR) представляет собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий на заболевания, связанные с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и патологией ОЩЖ, были разработаны соединения активирующего воздействия на CaSR – кальцимитетики [44]. Они являются аллостерическими модуляторами CaSR, взаимодействуют с мембранным сегментом CaSR, тем самым повышая чувствительность рецепторов к кальцию [19, 44], уменьшая секрецию ПТГ [15] и, как было показано недавно, уменьшая также синтез ПТГ [60].

В клинических исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность Цинакальцета при ВГПТ – одновременное уменьшение уровней ПТГ, Са, Р и СахР, благодаря чему у большей когорты пациентов удалось достигнуть целевых значений KDOQI [30, 41, 66]. Однако данные об эффективности Цинакальцета в обычной клинической практике недостаточны [20, 64, 73].

Цель исследования – оценить влияние агониста кальцийчувствительного рецептора

(Мимпары) на показатели фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и минеральной плотности костей (МПК) в сравнении с ПТЭ в реальной клинической практике у пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе, рефрактерных к терапии альфакальцидолом.

Материал и методы

Проведено открытое шестимесячное нерандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Мимпара в сравнении с ПТЭ у пациентов с ВГПТ, рефрактерных к альфакальцидолу, на фоне терминальной ХБП, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, имеющие показания к ПТЭ.

Критерии включения:

- подтвержденный ВГПТ (уровень иПТГ >1000 пг/мл, общего скорректированного на уровень альбумина кальция – $Ca_{\text{общ}} > 2,55$ ммоль/л, произведение $Ca \times P > 5,5$ ммоль²/л²), рефрактерность пациентов к активным метаболитам витамина D и наличие показаний к ПТЭ;
- возраст от 20 до 80 лет;
- продолжительность гемодиализа более 1 года.

Критерии исключения:

- трансплантация почки в анамнезе;
- ранее проведенная первичная ПТЭ;
- лечение методом перитонеального диализа;
- другие причины ВГПТ;
- сахарный диабет 1-го и 2-го типа.

Критерии эффективности лечения:

первичные

- снижение уровня иПТГ, $Ca_{\text{общ}}$, произведения СахР;

вторичные

- уменьшение жалоб, улучшение самочувствия;
- изменение маркеров костного метаболизма, 25-гидроксивитамина D;
- изменение показателей МПК;
- динамика рентгенологической семиотики при рентгенографии кисти.

Критерии безопасности препарата:

- частота возникновения и тип нежелательных явлений;

- лабораторные данные (биохимический анализ крови).

В исследование были включены 62 пациента (22 мужчины и 40 женщин в возрасте от 21 года до 77 лет), с ВГПТ на фоне терминальной ХБП в исходе различных заболеваний (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, поликистоз, врожденные аномалии почек). Все пациенты получали заместительную почечную терапию на аппаратах “искусственная почка” фирм Fresenius, Integra, Cobe, Innova 3 с применением бикарбонатного диализирующего раствора с использованием мембран “Hemophan” и “Polyflax”, $spKt/V - 1,41 \pm 0,28$ за 1 процедуру в ФГУ ЭНЦ, специализированных нефрологических стационарах и диализных центрах Москвы и Московской области. Режим гемодиализа трехразовый, минимум 12 ч в неделю. Содержание кальция в диализате в среднем составляло 1,5 ммоль/л.

Все пациенты, успешно прошедшие период скрининга и соответствовавшие всем критериям включения/исключения, были разделены на 2 группы: лечения Мимпарой (40 пациентов) и подвергшихся ПТЭ (22 пациента).

На первом этапе исследования перед началом лечения проводился скрининг пациентов, направленный на верификацию соответствия всем критериям включения/исключения. Были проведены сбор анамнеза и клинико-лабораторное обследование.

В группе Мимпары начальная доза препарата составила 30 мг, максимальная – 180 мг в сутки, ежемесячно дозу титровали в зависимости от уровня $Ca_{общ}$ и иПТГ. Средняя доза в течение 6 мес составила $59,1 \pm 34,2$ мг в день:

- 1-й месяц – в среднем 30 мг,
- 2-й месяц – в среднем $47,5 \pm 3,12$ мг,
- 3-й месяц – в среднем $55,7 \pm 5,91$ мг,
- 4-й месяц – в среднем $66,2 \pm 7,21$ мг,
- 5-й месяц – в среднем $76,4 \pm 9,3$ мг,
- 6-й месяц – в среднем $82,9 \pm 11,7$ мг.

В группе ПТЭ объем оперативного вмешательства зависел от количества гиперплазированных ОЦЖ. Всем пациентам была выполнена радикальная ПТЭ. Для подтверждения гиперплазии или аденомы ОЦЖ проводили гистологическое исследование уда-

ленных препаратов в патологоанатомическом отделении ФГУ ЭНЦ.

Методы исследования

Исходно и ежемесячно определяли иПТГ (целевые значения 150–300 пг/мл в соответствии с KDOQI), проводили биохимический анализ крови (биохимический анализатор Hitachi 912, стандартные наборы фирмы Roche): альбумин (норма 34–48 г/л), Са общий (норма 2,15–2,55 ммоль/л), Са ионизированный (норма 1,03–1,29 ммоль/л), неорганический фосфат (норма 0,87–1,45 ммоль/л), общая щелочная фосфатаза (ЩФ; норма 0–240 МЕ/л).

У 24 пациентов из группы Мимпары и у всех пациентов из группы ПТЭ исходно и через 6 мес был измерен уровень 25-гидроксивитамина D (25-(ОН)D (норма 15–80 нг/мл), маркеров костного обмена: остеокальцина (ОК; норма 11–43 нг/мл), бета-изомера карбокситерминального телопептида молекулы коллагена 1-го типа (СТх; норма 0,01–0,28 нг/мл). иПТГ, ОК и СТх в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Elecsys (Roche).

Исходно и через 6 мес МПК в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}), проксимальном отделе бедра (Total hip), 1/3 лучевой кости (Rad33%) была измерена методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy GE Lunar. Для оценки МПК у женщин в постменопаузальном периоде, мужчин в возрасте 50 лет и старше использовался T-критерий; у женщин до наступления менопаузы и мужчин до 50 лет – Z-критерий [81]. Динамику через 6 мес оценивали по абсолютным значениям количества минерализованной костной ткани на сканируемой площади (в г/см²).

Для выявления гиперплазированных ОЦЖ и оценки их объема (V) исходно всем пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ОЦЖ аппаратом Voluson E8 Expert. Контрольное УЗИ через 6 мес проведено в группе Мимпары для оценки количества гиперплазированных ОЦЖ и динамики их объема. При наличии рецидива ВГПТ после ПТЭ метод использовали для выявления дополнительной/оставленной ткани ОЦЖ. Исследование проводил один и тот же

специалист (врач А.М. Артемова). Для расчета объема ОЦЖ использовали следующую формулу:

$$V = a \cdot b \cdot c \cdot \pi / 6,$$

где a , b , c – размеры железы в трех плоскостях, $\pi \approx 3,14$.

Рентгенографию кистей проводили исходно и через 6 мес у 20 пациентов в каждой группе. Были оценены наличие/отсутствие признаков фиброзной (фиброзно-кистой) остеопатии – потеря костной массы (резорбция костей) в субпериостальной (поднадкостничной) зоне и наличие кист.

Статистика

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 6). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для сравнения зависимых выборок применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение независимых выборок выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты

Базальные характеристики клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных данных у пациентов, включенных в исследование.

Обследовано и пролечено 62 пациента с ВГПТ, рефрактерных к альфакальцидолу, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. У всех пациентов имелись показания к ПТЭ, что было установлено после сопоставления результатов клиничко-лабораторно-инструментальных исследований (табл. 1–4).

В анамнезе все пациенты получали альфакальцидол. Однако на момент включения в исследование только 39 (62,9%) пациентов принимали альфакальцидол в средней дозе 2,8 мкг в неделю без существенного эффекта; 22 (37,1%) больным не назначали данный препарат из-за выраженной гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии.

При анализе базальных УЗ-характеристик ОЦЖ 30 пациентов, получивших Мимпару в течение 6 мес, выявлено 50 ОЦЖ с объемом < 500 мм³, 28 ОЦЖ с объемом > 500 мм³, 42 ОЦЖ не визуализировались.

По данным денситометрии, наихудший показатель МПК выявлен в Rad33%. У молодых пациентов группы ПТЭ данный показатель был ниже, чем в группе Мимпары. По данным рентгенологического исследования кистей признаки фиброзной остеопатии чаще выявлялись в группе ПТЭ.

В целом группу ПТЭ составили более тяжелые пациенты, чем группу Мимпары: у 8 из 22 пациентов имелись серьезные биомеханические проблемы (переломы, разрывы сухожилий), что, по данным многих авторов, является абсолютным показанием к ПТЭ.

Динамика клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных данных у пациентов через 6 мес

Клинические характеристики пациентов. Результаты проанализированы у 35 пациентов из группы Мимпары и 20 пациентов из группы ПТЭ в связи с выходом некоторых пациентов из исследования (см. нежелательные явления).

При обследовании пациентов через 6 мес обращало на себя внимание существенное снижение количества клинических проявлений заболевания, вплоть до исчезновения некоторых из них (табл. 5).

Наличие персистенции/рецидива после ПТЭ. После проведения тотальной ПТЭ у 2 (9%) пациентов, тотальной с аутотрансплантацией (АТ) у 15 (68,2%), неполной ПТЭ с удалением 2 ОЦЖ у 1 больного (4,54%) и 3 ОЦЖ у 4 (18,2%) пациентов количество случаев персистенции/рецидива составило 22,7% ($n = 5$). Уровень иПТГ у 4 пациентов колебался в пределах 527–787 пг/мл, у 1 – 3065 пг/мл (исключен из исследования).

Причины рецидива/персистенции по данным УЗИ шеи и предплечья:

- Добавочные ОЦЖ ($n = 2$):
 - ОЦЖ диаметром 0,8 см (после удаления 4 ОЦЖ с АТ);
 - ОЦЖ диаметром 1,5 см (после удаления 4 ОЦЖ с АТ).

Таблица 1. Лабораторные характеристики пациентов

Параметр	Мимпара (n = 40)	ПТЭ (n = 22)	P
Возраст, годы	47,79 ± 3,1	46,33 ± 2,8	0,483676
Длительность гемодиализа, годы	6,82 ± 0,55	9,86 ± 1,63	0,004721
Са _{общ} , ммоль/л	2,61 ± 0,09	2,71 ± 0,007	0,022696
Са×Р, ммоль ² /л ²	5,62 ± 0,61	6,07 ± 0,25	0,312688
ЩФ, МЕд/л	337,4 ± 51,7	1354,89 ± 279	0,000001
иПТГ, пг/мл	1345 ± 269	2297,7 ± 281,2	0,000496
СТх, нг/мл	4,26 ± 0,55	4,83 ± 0,25	0,438474
Остеокальцин, нг/мл	294,1 ± 13,34	283,2 ± 9,67	0,017660
25(ОН)D, нг/мл	13,72 ± 3,12	14,3 ± 2,2	0,756155

Таблица 2. Инструментальные характеристики пациентов

Параметр	Мимпара (n = 40)	ПТЭ (n = 22)	P
L _I -L _{IV} T-критерий	-1,59 ± 0,3 (n = 22)	-1,81 ± 0,38 (n = 13)	0,538260
L _I -L _{IV} Z-критерий	-0,7 ± 0,42 (n = 18)	-1,47 ± 0,54 (n = 9)	0,089495
Rad 33% T-критерий	-2,19 ± 0,15 (n = 22)	-3,2 ± 0,5 (n = 13)	0,046772
Rad 33% Z-критерий	-1,53 ± 0,3 (n = 18)	-3,99 ± 0,52 (n = 9)	0,000325
Total hip T-критерий	-1,86 ± 0,27 (n = 22)	-1,51 ± 0,25 (n = 13)	0,483484
Total hip Z-критерий	-0,6 ± 0,29 (n = 18)	-1,43 ± 0,41 (n = 9)	0,055922
Субпериостальная резорбция	у 6 (30%) из 20	у 16 (80%) из 20	

Таблица 3. УЗ-характеристики ОЩЖ (v, мм³)

ОЩЖ	Мимпара (n = 40)	ПТЭ (n = 22)
Правая-верхняя	460 ± 109	1070 ± 310
Правая-нижняя	835 ± 352	1100 ± 230
Левая-верхняя	520 ± 169	1035 ± 190
Левая-нижняя	537 ± 134	1292 ± 260

Таблица 4. Клинические проявления ВГПТ в группах

Жалобы	Мимпара (n = 40)		ПТЭ (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%
Боли в костях и суставах	38	95	22	100
Мышечная слабость	36	90	22	100
Кожный зуд	28	70	14	63,6
Боли в области сердца	6	15	8	36,4
Подкожные уплотнения	6	15	3	13,6
“Утиная” походка	3	7,5	4	18,2

Таблица 5. Клинические характеристики пациентов

Жалобы	Мимпара (n = 35)			ПТЭ (n = 20)		
	меньше	нет	сохраняются	меньше	нет	сохраняются
Боли в костях и суставах	18/32	10/32	4/32	13/20	9/20	0/20
Мышечная слабость	14/33	14/33	5/33	6/20	10/20	4/20
Кожный зуд	2/23	21/23	0/23	0/13	13/13	0/13
Боли в сердце	2/5	2/5	1/5	3/8	5/8	0/8
Подкожные уплотнения	1/5	3/5	1/5	0/2	2/2	0/2
“Утиная” походка	0/3	0/3	3/3	0/4	4/4	0/4

Таблица 6. Динамика гормонально-биохимических показателей

Параметры	Мимпара ($n = 35$)	ПТЭ ($n = 20$)	P
Ca _{общ} , ммоль/л	2,25 ± 0,05	2,33 ± 0,15	0,852807
СахР, ммоль ² /л ²	3,69 ± 0,24	2,7 ± 0,21	0,000226
ЩФ, МЕд/л	359,13 ± 94,7	393,99 ± 59,2	0,608053
иПТГ, пг/мл	596,5 ± 70,9	212,7 ± 50,8	0,000012
СТх, нг/мл	3,35 ± 0,23	2,0 ± 0,28	0,008198
Остеокальцин, нг/мл	290 ± 5,03	207,1 ± 19,89	0,018699
25(ОН)D, нг/мл	14,62 ± 1,45	32,5 ± 4,97	0,002376

Таблица 7. Динамика объема ОЦЖ в зависимости от его исходного значения

	ОЦЖ с исходным $V < 500 \text{ мм}^3$ ($n = 50$)	ОЦЖ с исходным $V > 500 \text{ мм}^3$ ($n = 28$)	Исходно интактные ОЦЖ ($n = 42$)
Уменьшение	30%, $n = 15$	46,4%, $n = 13$	–
Без динамики	10%, $n = 5$	0	88,1%, $n = 37$

- Ткань ОЦЖ, не визуализирующаяся по УЗИ ($n = 1$):
 - ОЦЖ добавочная (?) гиперплазия АТ (?) (после удаления 4 ОЦЖ с АТ);
 - оставленные (не найденные) ОЦЖ во время ПТЭ ($n = 2$);
 - ОЦЖ диаметром 1,2 см (после удаления 3 ОЦЖ);
 - ОЦЖ диаметром 2,2 см (после удаления 3 ОЦЖ).

Динамика гормонально-биохимических показателей через 6 мес. Прием Мимпары, так же как и ПТЭ, сопровождался достоверным снижением гормонально-биохимических показателей (табл. 6).

В сравнении с исходными показателями в группах Мимпары/ПТЭ наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня иПТГ на 55,7/90,7%, Ca_{общ} – 13,8/14%, СахР – 34,3/55,5%, СТх – 21,4/58,7%, ОК – 1,4/26,9%.

В группе Мимпары отмечалось повышение уровня ЩФ на 37,6% ($p > 0,05$), а в группе ПТЭ – снижение на 70,9% ($p < 0,01$). Выявлено значительное повышение уровня 25(ОН)D в группе ПТЭ (на 127,3%, $p < 0,01$) по сравнению с таковым в группе Мимпары (6,72%, $p < 0,01$).

Достижение целей KDOQI. У 33 (94,3%) из 35 пациентов, принимающих Мимпару, отмечалось снижение уровня иПТГ более чем на 30%, из них у 26 (74,3%) иПТГ снизился более чем на 50% от исходного уровня. У 1 пациента – без существенной динамики. Однако

целевые значения иПТГ (150–300 пг/мл) по рекомендациям KDOQI [43] достигнуты только у 10 (28,6%) пациентов.

Через 6 мес после ПТЭ уровень иПТГ у 11 (50%) пациентов был < 100 пг/мл, у 6 (27,3%) соответствовал рекомендациям KDOQI [43] – 150–300 пг/мл, у 4 (18,2%) пациентов составил 527–787 пг/мл, у 1 – 3065 пг/мл.

Динамика объема ОЦЖ через 6 мес на фоне терапии Мимпарой. На фоне терапии Мимпарой отмечалось уменьшение в объеме как ОЦЖ с исходным объемом как менее 500 мм³, так и более 500 мм³ (табл. 7). Однако при оценке средних характеристик установлено увеличение среднего объема верхних и левой нижней, уменьшение правой нижней ОЦЖ (табл. 8). У 9 пациентов наблюдалась значительная положительная динамика – уменьшение объема и/или отсутствие УЗ-признаков гиперплазии ранее гиперплазированных ОЦЖ (табл. 9).

Динамика МПК через 6 мес. При проведении контрольной денситометрии наблюдались стабилизация показателей в группе Мимпары и восстановление в группе ПТЭ.

На фоне Мимпары: Total hip +1,722 ± 0,84% ($p > 0,05$); L_I–L_{IV} –0,15 ± 0,96% ($p > 0,05$); Rad 33% –0,46 ± 0,1% ($p > 0,05$).

После ПТЭ: Total hip +12,37 ± 2,3% ($p < 0,01$); L_I–L_{IV} +6,83 ± 2,9% ($p < 0,01$); Rad 33% +11,4 ± 8,4% ($p < 0,01$).

Контрольная рентгенография кистей через 6 мес. По данным рентгенограмм на

Таблица 8. Динамика среднего объема ОЩЖ (в мм³)

ОЩЖ	Мимпара (n = 35)	Динамика	p
Правая верхняя	721 ± 143	+56,7%	>0,05
Правая нижняя	785 ± 283	-6,0%	>0,05
Левая верхняя	642 ± 197	+23,5%	>0,05
Левая нижняя	687 ± 152	+27,9%	>0,05

Таблица 9. Динамика объема ОЩЖ (в %) у 9 пациентов

№ наблюдения	Правая		Левая	
	верхняя	нижняя	верхняя	нижняя
1	НВ	-8,60	НВ	-100
2	-43,6	-60,3	38,0	-75
3	НВ	НВ	-2,0	НВ
4	НВ	-56,8	НВ	-36,4
5	75	-100	-100	-100
6	-8,9	-28,8	45,5	-13,9
7	5,3	-18,3	-8,3	НВ
8	-100	-21,7	-100	90,0
9	НВ	-11,1%	НВ	НВ

Примечание. НВ – не визуализируется.

фоне терапии Мимпарой положительная динамика – уменьшение и отсутствие субпериостальной резорбции – имелась у 1 из 6 и 5 из 6 пациентов соответственно. В целом (без наличия исходной резорбции) положительная динамика констатирована у 2, отсутствие динамики – у 11 из 20 пациентов. У одного пациента была отрицательная динамика (появление признаков резорбции).

В группе ПТЭ уменьшение и отсутствие субпериостальной резорбции по сравнению с исходной выявлены у 3 из 16 и 11 из 16 пациентов соответственно. Динамика отсутствовала у 5 из 20 пациентов. У одного имелась лабильная динамика: усиление признаков резорбции с одной стороны и уменьшение с другой.

Нежелательные явления при назначении Мимпары; причины и пациенты, исключенные из исследования

На фоне приема Мимпары (30 мг) через 1 мес 8 (20%) пациентов жаловались на тошноту средней выраженности, через 2 и 3 мес (медиана Мимпары 47,5–55,7 мг) тошнота сохранялась у 6 (15%) пациентов. Через 3 мес у 3 из 6 пациентов к тошноте присоединилась рвота, у 1 появились умеренные

боли в области поджелудочной железы (ПЖ). Двое – пациент с болями в области ПЖ и пациент с выраженной рвотой – были исключены, третий согласился продолжить прием препарата в дозе 30 мг, однако тошнота с рвотой сохранялись и через месяц присоединились боли в области ПЖ – он также был исключен. В целом исключены 5 (12,5%) пациентов: 3 из-за непереносимости препарата, 1 была произведена ПТЭ, у 1 пациента отсутствовала возможность динамического наблюдения в ЭНЦ (перелом шейки бедра).

Из группы ПТЭ исключены 2 (9,1%) пациента: у одного не было ремиссии ВГПТ после операции и сохранялся высокий уровень иПТГ (3065 пг/мл), второй исключен из-за невозможности динамического наблюдения в ФГУ ЭНЦ (острое нарушение мозгового кровообращения).

В настоящее время нет однозначных данных о целевом уровне иПТГ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом. Несмотря на то что в 2009 г. были опубликованы клинические практические рекомендации KDIGO [26], согласно которым следует поддерживать уровень иПТГ в диапазоне в 2–9 раз выше верхней границы нормы, мы в нашем исследовании за основу брали рекомендации KDOQI [43], в соответ-

ствии с которыми уровень иПТГ должен быть 150–300 пг/мл. Недавно была опубликована статья [12], основанная на анализе данных гемодиализных пациентов Европы, в которой говорится, что у пациентов с уровнем иПТГ, Са и Р в пределах целевых значений KDOQI имеется низкий риск смертности по сравнению с таковым у пациентов, не достигших этих показателей, что ставит под сомнение рекомендации KDIGO.

Лечение ВГПТ у диализных пациентов направлено на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности ОЩЖ. Однако возможности базисной терапии ограничены; моноклональные изменения, узловая перестройка ОЩЖ с потерей рецепторов к витамину D и Са формируют резистентность к активным метаболитам витамина D, приводят к гиперкальциемии/гиперфосфатемии с развитием медикаментозно не управляемого ВГПТ [32, 63].

Несмотря на улучшение консервативной терапии, частота проведения ПТЭ значительно не изменилась [11, 35], по некоторым данным, даже увеличилась [13] (данные до 2002 г). Необходимость ПТЭ возникает у 0,3–40% гемодиализных пациентов в зависимости от длительности уремии [11, 14, 18, 27, 35, 79]. По данным разных авторов, в ПТЭ нуждаются 0,3% [35] пациентов, получающих диализ менее 5 лет; 1,2–3% [35] – через 5–10 лет, более 3% [35], 5–10% [79], 9,2% [27], 15% [11], 10–30% [18] – через 10–15 лет, 20% [79], 38% [11], 40% [14] – через 16–20 лет, 33,5% [27] – получающих диализ более 25 лет.

С внедрением Цинакальцета в клиническую практику стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения ПТЭ. В комбинированном анализе данных четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента) J. Cunningham и соавт. [8] продемонстрировали связь применения Цинакальцета со снижением потребности в ПТЭ на 92%, переломов – на 54%, госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии – на 39% в сравнении с плацебо.

Так как наше исследование было начато вскоре после регистрации Цинакальцета (Мимпары) в России, у пациентов, включенных в исследование, имелись тяжелый ВГПТ,

показания к ПТЭ. Показания к ПТЭ [1, 16, 21, 33, 71] основаны на необратимости узловой гиперплазии, скелетных нарушений, высоком риске коронарной и сосудистой кальцификации, потенциально влияющих на выживаемость пациентов:

- повышение уровня ПТГ (более 800–1000 пг/мл);
- резистентная к терапии гиперкальциемия, гиперфосфатемия, СахР >5,5 ммоль²/л²;
- внескелетная кальцификация;
- прогрессирующая почечная остеодистрофия;
- кальцифилаксия;
- мучительный кожный зуд;
- по данным УЗИ ОЩЖ: объем > 500 мм³ или диаметр > 10 мм.

В ходе клинических исследований накоплено достаточно информации о Мимпаре, однако данных, полученных в реальной клинической практике на большой когорте, мало [20, 64, 73]. В нашем исследовании мы оценили эффективность и безопасность Мимпары в коррекции фосфорно-кальциевого обмена до проведения ПТЭ этим пациентам.

Несмотря на тяжесть ВГПТ наших пациентов (медиана иПТГ 1345 пг/мл, СахР 5,62 ммоль²/л²) и короткий срок наблюдения (6 мес) по сравнению с обсервационными исследованиями ECHO [73] (иПТГ 721 пг/мл, СахР 56,64 мг²/дл²) и RENISSET [20] (иПТГ 941 пг/мл, СахР 4,32 ммоль²/л²) с длительностью наблюдения 12 мес, эффективность Мимпары в нашем исследовании сопоставима с результатами, полученными в этих исследованиях.

В исследовании ECHO [73] доля пациентов, достигших рекомендованных KDOQI целевых показателей, увеличилась по сравнению с исходным состоянием к 12-му месяцу и составила 28% для иПТГ, 68% для СахР. К концу исследования RENISSET [20] почти у половины пациентов (47%) был достигнут уровень иПТГ < 300 пг/мл. В нашем исследовании к 6-му месяцу 28,6% пациентов имели иПТГ <300 пг/мл, 63% – СахР <4,4 ммоль²/л². Процент пациентов, достигших рекомендуемых значений иПТГ, в нашем исследовании значительно ниже, чем, в клинических исследованиях фазы III [41,66], OPTIMA [39], SEN-

SOR [59], в которых количество таких пациентов составило 56–71%. Но относительное снижение уровня иПТГ намного выше, чем в исследованиях OPTIMA [39], SENSOR [59] (94,3 против 48–57%) и REHSET [20] (94,3 против 62%), которые включали пациентов с менее тяжелым ВГПТ, с исходным иПТГ 483–840 и 941 пг/мл соответственно.

Большинство пациентов (65%) в исследовании ECHO [73] получали менее 60 мг/день Мимпары к 12-му месяцу, наши пациенты к концу исследования получали в среднем 82,9 мг/день. Дозы препарата, назначенные в исследованиях OPTIMA [39], SENSOR [59] (в среднем 56, 67 мг/день соответственно), были сопоставимы с назначенными в нашем исследовании (в среднем 59,1 мг/день).

В нашем исследовании снижение уровня Са и Р было более выражено, чем сообщают в 6-месячных клинических следованиях [39, 41, 66]. Средний уровень Са был снижен на 13,8% в нашем исследовании против –8, –6,5 и –7% в исследованиях S.M. Moe [41], Y. Sterrett [66] и P. Messa [39] соответственно. Средний уровень Р снизился на 18,4% против –12% [41], –3,6% [66] и –10% [39] соответственно.

Согласно фармакокинетическим данным, желудочно-кишечные побочные эффекты препарата носят дозозависимый характер [52]. В нашем исследовании на фоне приема Мимпары через 1 мес у 8 (20%) пациентов была тошнота средней выраженности, через 3 мес (меридиана дозы 55,7 мг) тошнота сохранялась у 6 (15%) пациентов, у 3 из них к тошноте присоединилась рвота, а у 1 – еще и умеренные боли в области ПЖ. Процент неблагоприятных событий в нашем исследовании сопоставим с полученным в других клинических исследованиях (тошнота 13–32%, рвота 9–27%) [39, 41, 59, 66, 67].

Несмотря на широкое применение ПТЭ, остается много нерешенных вопросов в отношении показаний и противопоказаний, выбора объема хирургического вмешательства (оставляемой ткани) и послеоперационного ведения оперированных. Нет доказательств снижения частоты переломов и улучшения выживаемости, несмотря на наличие нерандомизированных исследований, демонстрирующих улучшение биохимических

параметров, маркеров костного обмена и костной гистоморфометрии [53, 76].

Субтотальная и тотальная ПТЭ с АТ являются стандартными процедурами для лечения ВГПТ [21, 49, 80]. Оставленная/пересаженная ткань должна быть неизменной или с диффузной гиперплазией [16, 72]. Несмотря на возможность гиперфункции пересаженной ткани, многие авторы, учитывая сложность повторной операции на шее [45, 49], рекомендуют проведение ПТЭ с АТ, основываясь на удобстве удаления АТ при рецидиве [21, 46]. Однако, как показывает практика, имеются сложности и при удалении АТ, так как ткань ОЦЖ способна мигрировать и проникать в мышцу [9, 33].

Анализ данных 1053 пациентов [71] показал, что частота рецидивов после ПТЭ с АТ составляет 10; 20 и 30% через 1, 5 и 7 лет соответственно. M. Richards и соавт. [56] был проведен метаанализ 53 исследований с включением 485 пациентов после проведения субтотальной (36%) и тотальной ПТЭ с АТ (64%) с 1983–2004 гг. Количество повторных операций по поводу персистирующего ВГПТ составило 17% (82/485), рецидивного – 83% (403/485), в среднем через 54 ± 36 мес. Причинами рецидива/персистенции были гиперплазия АТ – 49%, добавочные ОЦЖ – 20%, гиперплазия остатка – 17%, не найденные ОЦЖ во время ПТЭ – 7%, негативные при обследовании – 5%.

Тотальная ПТЭ без АТ впервые описана в 1967 г. [50], однако не востребована вследствие таких потенциальных осложнений, как АКБ и гипокальциемия [10,80]. Тотальная ПТЭ без АТ базируется на том, что фрагмент оставленной ткани при длительном диализе воспроизводит ту же клинико-патологическую картину, которая была до операции [48, 76]. По данным некоторых авторов [34, 50, 77], тотальная ПТЭ без АТ более достоверно снижает уровень ПТГ. Ряд авторов [22, 76] отмечают важность освобождения от гиперпаратиреоидного статуса у пациентов, не соблюдающих рекомендаций, без перспективы почечной трансплантации, с агрессивной формой ВГПТ, быстро прогрессирующим метастатическим кальцинозом.

В нашем исследовании, с одной стороны, учитывая повышенный риск развития реци-

дива ВГПТ после проведения субтотальной ПТЭ, с другой – АКБ после тотальной ПТЭ [2, 49], также вероятность проведения трансплантации почки, большинству пациентов была выполнена тотальная ПТЭ с АТ. При обнаружении менее 4 ОЦЖ по данным дооперационного УЗИ и ревизии во время операции была выполнена радикальная ПТЭ с удалением всех обнаруживаемых ОЦЖ. Пациенты, которым не планировалось трансплантация почки, подверглись тотальной ПТЭ без АТ. В целом тотальная ПТЭ была выполнена у 2 (9%) пациентов, тотальная ПТЭ с АТ – у 15 (68,2%), неполная ПТЭ с удалением 2 ОЦЖ – у 1 (4,54%) и 3 ОЦЖ – у 4 (18,2%) пациентов.

По данным литературы, распространенность рецидива после субтотальной и тотальной ПТЭ с АТ достигает 83% [21, 29, 31], после тотальной ПТЭ без АТ – 13–43% (зависит от длительности наблюдения) [31, 54]. По некоторым данным, причиной рецидива является раздавливание клеток ОЦЖ во время операции, что приводит к локальному/диффузному росту (паратироматоз) [37, 65].

В нашем исследовании персистенция/рецидив были обнаружены у 5 (22,7%) пациентов: у 3 – после тотальной ПТЭ с АТ (у 2 дополнительная ОЦЖ, у 1 – при УЗИ не визуализировалась гиперфункционирующая ткань), у 2 – после неполной ПТЭ. Несмотря на наличие персистенции/рецидива, после проведения ПТЭ медиана гормонально-биохимических показателей через 6 мес была намного ниже, чем в группе Мимпары. Это можно объяснить тем, что у 11 (50%) пациентов после ПТЭ был гипопаратиреоз с уровнем иПТГ <100 пг/мл.

При контрольном исследовании 25(ОН)D выявлено значительное повышение в группе ПТЭ по сравнению с группой Мимпары (127,3 против 6,72% соответственно). Проанализировав данные, мы пришли к выводу, что скорее всего данное повышение связано с возрастающей потребностью в назначении альфакальцидола для компенсации послеоперационной гипокальциемии. Через 6 мес пациенты, подвергшиеся ПТЭ, получали в среднем $18,5 \pm 6,1$ мкг альфакальцидола, а пациенты, получающие Мимпару, – $4,55 \pm 1,02$ мкг в неделю.

Доказано, что Цинакальцет уменьшает гиперплазию (объем) ОЦЖ [7, 38, 69]. М. Mizobuchi и соавт. показали, что Цинакальцет вызывает апоптоз клеток ОЦЖ у уремических крыс *in vitro* [40]. Однако исследователи не смогли обнаружить апоптоз *in vivo* [7, 75]. Y. Chin и соавт. [4] сообщили, что регресс гиперплазии является результатом уменьшения объема клеток, но не их количества. Нами по данным УЗИ до лечения Мимпарой выявлено 50 ОЦЖ с объемом <500 мм³ и 28 ОЦЖ с объемом >500 мм³. По данным М. Meola и соавт. [38], Цинакальцет способствует уменьшению гиперплазированных ОЦЖ при объеме <500 мм³ и в некоторых случаях при объеме ≥ 500 мм³. Полученные нами результаты подтверждают данный факт: по данным УЗИ зафиксировано уменьшение 15 (30%) из 50 ОЦЖ с исходным объемом <500 мм³ и 13 (46,4%) из 28 с исходным объемом >500 мм³.

В исследовании М. Meola и соавт. [38] было интересное открытие, связанное с кистозным перерождением и снижением васкуляризации ОЦЖ [38]. До настоящего времени не было таких данных у диализных пациентов, за исключением случаев, связанных с инфарктом ОЦЖ [28, 68]. Связано снижение васкуляризации с усиленным апоптозом или же Цинакальцет способен через CaSR сосудистой сети влиять на кровоток, пока неясно.

По данным литературы, после ПТЭ улучшается выживаемость [74], снижается риск переломов [58, 61], восстанавливается МПК [5, 23, 78]. При дополнительном hoc-анализе [13] клинических исследований по применению Цинакальцета также отмечено снижение риска переломов на 64% по сравнению с таковым при базисной терапии.

В нашем исследовании, несмотря на короткий период наблюдения, после ПТЭ выявлен достоверный прирост МПК (особенно в Rad 33% – области, наиболее богатой кортикальной костной тканью) без применения антиостеопоротических препаратов: L₁–L_V +6,83 ± 2,9%; Total hip +12,37 ± 2,3%; Rad33% +11,4 ± 8,4%. F. Chou и соавт. [5] через такой же период наблюдения сообщили о приросте МПК в L₁–L_V на +11%, в Total hip на +14%. Подобные результаты были получены

японскими авторами [23]. F. Chou и соавт. отметили снижение маркеров костного обмена без корреляции с МПК, что наблюдается после ПТЭ по поводу первичного гиперпаратиреоза [47,62]. Мы также получили достоверное снижение уровня СТх на 58,7% и ОК на 26,9%.

Однако проведение ПТЭ не может полностью остановить резорбцию, восстановить кортикальную кость [53, 70]. По данным некоторых авторов [6, 42], при гипопаратиреозе уменьшается ремоделирование костей и способность восстанавливать микропереломы, что повышает риск переломов независимо от МПК. Однако A. Francisco [1] и Кауе [24] показали, что после тотальной ПТЭ, с низким/неопределяемым уровнем ПТГ наблюдается восстановление МПК без переломов и жалоб на боли в костях. В нашем исследовании также не были зафиксированы переломы; жалобы на боли в костях больные предъявляли в течение первого месяца после ПТЭ – “синдром голодных костей”.

Через 52 нед применения Цинакальцета H. Malluche и соавт. [36] при исследовании костных биоптатов не нашли различий по сравнению с базисной терапией, хотя отмечено значительное снижение СТх по сравнению с показателем в контрольной группе. В нашем исследовании получено снижение маркеров костного обмена: СТх -21,4%, ОК -1,4%, достигнута стабилизация МПК: Total hip +1,722 ± 0,84%; L₁-L_{IV} -0,15 ± 0,96%; Rad 33% -0,46 ± 0,1%. Незначительная отрицательная динамика в лучевой кости скорее всего связана с коротким сроком наблюдения, невозможностью достичь рекомендаций KDOQI [43] из-за исходно тяжелого состояния пациентов с высоким уровнем иПТГ.

Ведение пациентов с ВГПТ является сложной клинической задачей. Своевременная диагностика и правильное ведение могут предотвратить прогрессирующее поражение скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, не допустить значительной потери коркового компонента костной ткани, что является необратимым процессом. В настоящее время предложен новый подход к лечению ВГПТ. Кальцимиметики (Мимпара) путем модификации функции кальцийчувствительного рецептора эффективно воздейст-

вуют на секрецию и синтез ПТГ, пролиферацию клеток ОЩЖ, становясь важным компонентом консервативной терапии ВГПТ.

Выводы

1. Применение Мимпары у пациентов с тяжелым ВГПТ, рефрактерным к альфа-кальцидолу, как и ПТЭ, достоверно снижает показатели фосфорно-кальциевого обмена, маркеры костного обмена. Однако в отличие от достоверного прироста МПК после ПТЭ, на фоне терапии Мимпарой отмечается лишь стабилизация показателей МПК.

2. Данные динамики объема ОЩЖ (по УЗИ) свидетельствуют о возможности предотвращения прогрессирования уже существующей гиперплазии(?), гипертрофии(?) клеток ОЩЖ, с исходным объемом как <500 мм³ (15 из 50 – 30%), так и >500 мм³ (13 из 28 – 46,4%).

3. Применение Мимпары снижает количество ПТЭ. У пациентов без выраженной почечной остеодистрофии, ожидающих трансплантацию почки в скором будущем, с высоким операционным риском можно отказаться от ПТЭ в пользу Мимпары.

4. У пациентов с ожидаемым длительным лечением методом диализа, резистентных к терапии Мимпарой (полиморфизм гена кальцийчувствительного рецептора или выраженная узловатая гиперплазия ОЩЖ), также не соблюдающих рекомендаций врачей, методом выбора должна стать ПТЭ, так как благоприятно влияет на выживаемость пациентов.

Список литературы

1. Angel L.M. De Francisco, Gema Fernández Fresnedo, Emilio Rodrigo et al. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney International* 2002; 61: S161-S166; doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.27.x
2. Arciero C.A., Peoples G.E., Stojadinovic A. et al. The utility of a rapid parathyroid assay for uniglandular, multiglandular, and recurrent parathyroid disease. *Am. Surg.* 2004; 70: 588-592.
3. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 1226-1237/
4. Chin J., Miller S.C., Wada M. et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 903-911.

5. Chou F.F., Chen J.B., Lee C.H., Chen S.H., Sheen-Chen S.M. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 2001; 136: 1064–1068.
6. Coco M., Rush H. Increased. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 1115–1121.
7. Colloton M., Shatzken E., Miller G. et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005; 67: 467–476.
8. Cunningham J., Danese M. et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005; 68: 1793–1800.
9. Dotzenrath C., Cupisti K., Goretzki E., Mondry A. et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2003; 387 (9–10): 348–354.
10. Drüeke T.B., Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1994; 3 (4): 386–395.
11. Fassbinder W., Brunner F.P., Brynner H. et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. XX, 1989; *Nephrol. Dial. Transplant* 1991; 6 (Suppl 1): 4–65.
12. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Fouquieray B., Wheeler D.C.; on behalf of the ARO Investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; Apr. 25. Epub ahead of print.
13. Foley R.N., Li S., Liu J. et al. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 210.
14. Fournier A., Drüeke T. & Morinière P.H. et al. The new treatments of hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency. *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 1992; 21: 237–306.
15. Fox J., Lowe S.H., Conklin R.L., Nemeth E.F. The calcimimetic NPS R-568 decreases plasma PTH in rats with mild and severe renal or dietary secondary hyperparathyroidism. *Endocrine* 1999; 10: 97–103.
16. Guido Gasparri, Michele Camandona et al. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Causes of Recurrent Disease After 446 Parathyroidectomies. *Ann. Surg.* 2001; 233 (1): 65–69.
17. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W. et al. Association of elevated serum PO₄, Ca×PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2131–2138.
18. Gourgiotis S., Moustafellos P., Stratopoulos C. et al. Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 270–275.
19. Hauache O.M., Hu J., Ray K. et al. Effects of a calcimimetic compound and naturally activating mutations on the human Ca²⁺ receptor and on Ca²⁺ receptor/metabotropic glutamate chimeric receptors. *Endocrinology* 2000; 141: 4156–4163.
20. Bover J., Perez R., Molina M. et al. Josep Vicens Torregrosa, on behalf of the Renal Osteodystrophy Group of the Spanish Society of Nephrology and all the investigators from the REHISSET study. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron. Clin. Pract.* 2011; 118: 109–121.
21. Jofre R., Lopez Gomez J.M., Menarguez J. et al. Parathyroidectomy: Whom and When? *Kidney Int. Suppl.* 2003; 85: 97–100.
22. Lorenz K., Ukkat J., Sekulla C. et al. Total Parathyroidectomy Without Autotransplantation for Renal Hyperparathyroidism: Experience with a qPTH-controlled Protocol. *World. J. Surg.* 2006; 30: 743–751.
23. Katagiri M., Fukunaga M., Ohtawa T., Harada T. Prediction of Bone Mass in Renal Hyperparathyroidism by Newly Developed Bone Metabolic Markers: Evaluation of Serum Levels of G. Mircescu, B. Stanescu 572 Carboxy-Terminal Pyridinoline Cross-Linked Telopeptide of Type I Collagen and Carboxy-Terminal Propeptide of Type I Procollagen. *World. J. Surg.* 1996; 20: 753–757.
24. Kaye M., Rosenthal L., Hill R.O. et al. Long term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. *Clin. Nephrol.* 1993; 39: 192–197.
25. Kestenbaum B., Belozeroff V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37, (N. 8): 607–622.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. 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: 1–130.
27. Kitagawa W, Shimizu K, Akasu H. Endocrine surgery: the tenth report. Diagnosis, surgical indications and operative strategy of renal hyperparathyroidism. *J. Nippon. Med. Sch.* 2003; 70 (3): 278–82.
28. Komaba H., Takeda Y., Abe T. et al. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1760–1762.
29. Koosman M., Hughes K., Dickerman R. et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Am. J. Surg.* 1994; 168: 631–635.
30. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 800–807.
31. Ljutic D., Cameron J.S., Ogg C.S. et al. Long term follow-up after total parathyroidectomy without parathyroid reimplantation in chronic renal failure. *Q. J. Med.* 1994; 87: 685–692.
32. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and use of calcitriol. *Kidney Int. Suppl.* 1990; 29: 62–68.
33. Llach F., Velasquez Forero. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinical aspects. *Am. J. Kidney. Dis.* 2001; 38 (5): 20–33.

34. Lorenz K., Dralle H. Editorial. Will intraoperative measurement of parathyroid hormone alter the surgical concept of renal hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch. Surg.* 2005; 390 (4): 277–279.
35. Malberti F., Marcelli D., Conte F. et al. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1242–1248.
36. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C. et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 269–278.
37. Maxwell P.H., Winearls C.G. Recurrence of autonomous hyperparathyroidism in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2195–2200.
38. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 982–989.
39. Messa P., Macario F., Yaqoob M. et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 36–45.
40. Mizobuchi M., Ogata H., Hatamura I. et al. Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 362: 11–16.
41. Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W. et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet H.C.I. *Kidney Int.* 2005; 67: 760–771.
42. Mucsi I., Hercz G. Adynamic bone disease: Pathogenesis, diagnosis and clinical relevance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 356–361.
43. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42(suppl 3): 1–201.
44. Nemeth E.F., Steffey M.E., Hammerland L.G. et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 4040–4045.
45. Neonakis E., Wheeler M.H., Krishnan H. et al. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 1995; 130: 643–648.
46. Nicholson M.L., Veitch P.S., Feehally J. Parathyroidectomy in chronic renal failure. A comparison of 3 operative strategies. *J. R. Coll. Edinb.* 1996; 41: 382.
47. Nordenstrom E., Westerdahl J., Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2004; 28: 502–507.
48. O'Leary D.P., White H.J.O. Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1995; 77: 97–101.
49. Ockert S., Willeke F., Richter A. et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation as standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch. Surg.* 2002; 387: 204–209.
50. Ogg C.S. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *Br. Med. J.* 1967; 4 (5575): 331–334.
51. Owda A., Elhwairis H., Narra S. et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren. Fail.* 2003; 25: 595–602.
52. Padhi D., Harris R.Z., Salfi M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in hepatic impairment: phase I, open-label, parallel-group, single-dose, single-centre study. *Clin. Drug. Investig.* 2008; 28: 635–643.
53. Pasch A. Bone mass gain after parathyroidectomy. *Kidney Int.* 2008; 74: 697–699.
54. Saunders R., Karoo R., Metcalfe M.S., Nicholson M.L. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad. Med. J.* 2005; 81: 255–258.
55. Reichel H., Deibert B., Schmidt-Gayk H., Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991; 6: 162–169.
56. Richards M.L., Wormuth J., Bingener J., Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery.* 2006; 139 (2): 174–180.
57. Rodriguez M., Caravaca F., Fernandez E. et al. Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. *Kidney Int.* 1999; 56: 306–317.
58. Rudser K.D., de Boer I.H., Dooley A., Young B., Kestenbaum B. Fracture Risk after Parathyroidectomy among Chronic Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2401–2407.
59. Schaefer R.M., Bover J., Dellanna F. et al. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SEN-SOR Study. *Clin. Nephrol.* 2008; 70: 126–134.
60. Silver J., Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int.* 2009; 75: 898–905.
61. Silver J., Naveh-Many T., Mayer H. et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J. Clin. Invest.* 1986; 78: 1296–1301.
62. Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P. et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 729–734.
63. Slatopolsky E., Delmez J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11, (3): 130–136.
64. St Peter W.L., Li Q., Liu J. et al. Cinacalcet use patterns and effect on laboratory values and other medications in a large dialysis organization, 2004 through 2006. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 354–360.
65. Stehman-Breen C., Muirhead N., Thorning D., Sherrard D. Secondary hyperparathyroidism complicated by parathyromatosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 502–507.
66. Sterrett J.R., Strom J., Stummvoll H.K. et al. Cinacalcet H.C.I. (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for

- hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin. Nephrol. 2007; 68: 10–17.
67. Strippoli G.F., Tong A., Palmer S.C. et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 18 (4): CD006254 Review
 68. Tanaka M., Tominaga Y., Sawatari E. et al. Infarction of mediastinal parathyroid gland causing spontaneous remission of secondary hyperparathyroidism. Am. J. Kidney Dis. 2004; 44: 762–767.
 69. Terawaki H., Nakano H., Takeguchi F. et al. Regression of parathyroid gland swelling by treatment with cinacalcet. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 691–692.
 70. Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y. et al. Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. Sem. Surg. Oncol. 1997; 13: 87–96.
 71. Tominaga Y., Kazuaru U., Toshihito H. More than 1000 cases of parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. Am. J. Kidney. Dis. 2001; 38 Suppl: 168–171.
 72. Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K. et al. Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Semin. Surg. Oncol. 1997; 13: 78–86
 73. Urena P., Jacobson S.H., Zitt E. et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 2852–2859.
 74. Valderrabano F., Golper T., Muirhead N. et al. Chronic kidney disease: why is current management uncoordinated and sub-optimal? Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16: 61–64.
 75. Wada M., Furuya Y., Sakiyama J. et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. J. Clin. Invest. 1997; 100: 2977–2983.
 76. Yajima A., Inaba M., Tominaga Y., Ito A. Bone formation by minimodeling is more active than remodeling after parathyroidectomy. Kidney Int. 2008; 74: 775–781.
 77. Yamashita H., Cantor T., Uchino S. et al. Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. World. J. Surg. 2005; 29: 169–173.
 78. Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T. et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: Possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. Horm. Metab. Res. 2003; 35: 259–264.
 79. Yatsuka H., Tominaga Y. Regulatory Subunit in Nodular Hyperplasia of Parathyroid in Patients with Chronic Renal Failure. Materials from conference of endocrinologist. Honkong, 2006; p39.
 80. Zimmermann G., Neyer U., Haid A. et al. Erfahrungen mit der totalen Parathyreoidektomie und Autotransplantation intraoperativ ausgew. hten Parathyreoidea-Gewebes beim reaktiven renalen Hyperparathyreoidismus. Wien. Klin. Wochenschr. 1992; 104: 434–438.
 81. “Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry”, Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior “Official Positions” publications.

Книги Издательского дома Видар-М

Сахарный диабет и беременность.

Пренатальная ультразвуковая диагностика: руководство для врачей

Ордынский В.Ф., Макаров О.В.

Руководство отражает более чем 25-летний опыт применения ультразвуковой диагностики в практике ведения беременных с сахарным диабетом. Представлены особенности роста и развития плода при сахарном диабете матери. Предложены оригинальные методики определения гестационного возраста плода, степени его зрелости, функционального состояния, выявления и оценки степени выраженности диабетической фетопатии.

Описаны различные проявления взаимного неблагоприятного влияния сахарного диабета и беременности, причины возникновения и проявления диабетической эмбриофетопатии, тактика ведения беременных с сахарным диабетом.

Книга рассчитана на специалистов ультразвуковой, пренатальной диагностики, акушеров-гинекологов, эндокринологов, неонатологов, а также может представлять интерес для студентов высших учебных медицинских заведений и врачей общей практики.

www.vidar.ru/catalog/index.asp