

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ И АГОНИСТА КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА ЦИНАКАЛЦЕТА

Л.В. Егшатын^{1*}, Л.Я. Рожинская², Н.С. Кузнецов², М.Ш. Шамхалова²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Эндокринологический научный центр.
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Цель. Оценить влияние паратиреоидэктомии (ПТЭ) и цинакалцета на анемию, липидный профиль и артериальное давление (АД) у пациентов с уремическим гиперпаратиреозом.

Материал и методы. В исследование включены 39 пациентов с уреимией, получающих лечение гемодиализом и имеющих вторичный гиперпаратиреоз. Радикальная ПТЭ проведена у 21 больного, терапию цинакалцетом получали 18 больных. У всех пациентов исходно и в процессе лечения измеряли АД, определяли в крови альбумин, общий кальций, фосфор, общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности, триглицериды (ТГ), интактный паратиреоидный гормон, гемоглобин, и оценивали дозы антигипертензивных и эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП).

Результаты. Через 6 мес терапии цинакалцетом и после проведения ПТЭ отмечали достоверное улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена относительно их исходного уровня ($p < 0,05$). При лечении цинакалцетом выявлено снижение АД, не требующее значительной коррекции доз антигипертензивных препаратов, а после ПТЭ — значительное ($p < 0,05$) снижение, что требовало существенного уменьшения доз антигипертензивных препаратов или их полной отмены. Терапия цинакалцетом и ПТЭ привели к увеличению уровня гемоглобина на 2,02% ($p = 0,143$) и 7,6% ($p = 0,029$), соответственно, а также к уменьшению еженедельной дозы ЭСП на 2,7% ($p = 0,875$) и 8,9% ($p = 0,751$), соответственно. Лечение цинакалцетом сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением уровней ЛПНП (на 5,6%) и ТГ (на 23,7%), а ПТЭ — достоверным снижением уровней ОХ (на 1,4%) и ЛПНП (на 4,3%) относительно их исходного уровня.

Заключение. После ПТЭ и в результате терапии цинакалцетом наряду с улучшением показателей фосфорно-кальциевого обмена наблюдаются плеiotропные эффекты: снижение АД (больше после ПТЭ), атерогенных компонентов липидного профиля и уменьшение резистентности анемии к действию ЭСП.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, цинакалцет, почечная анемия, дислипидемия, артериальная гипертензия

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):152–157

Pleiotropic effects of parathyroidectomy and agonist calcium-sensitive receptor, cinacalcet

L.V. Egshatyan^{1*}, L.Ya. Rozhinskaya², N.S. Kuznetsov², M.Sh. Shamkhalova²

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²Endocrinology Research Center. Dmitriya Ulyanova ul. 11, Moscow, 117036 Russia

Aim. To evaluate the effect of parathyroidectomy and cinacalcet on anemia, lipid profile and blood pressure (BP) in uremic hyperparathyroidism.

Material and methods. Uremic patients ($n=39$) treated with hemodialysis and having secondary hyperparathyroidism were included into the study. Radical parathyroidectomy was performed in 21 patients, 18 patients were treated with cinacalcet. BP measurement, determination of blood levels of albumin, total calcium, phosphorus, total cholesterol (TC), low (LDL) and high density lipoproteins, triglycerides, intact parathyroid hormone, and hemoglobin were performed in all patients initially and during treatment. Doses of antihypertensive and erythropoiesis-stimulating agents were also assessed.

Results. Calcium-phosphorus metabolism indices improved after 6 months of cinacalcet therapy and parathyroidectomy ($p < 0.05$). BP reduction not requiring antihypertensive drugs dose adjustment was found in patients treated with cinacalcet. Significant BP reduction ($p < 0.05$) was observed after parathyroidectomy and it required antihypertensive drugs cancellation or dose lowering. Cinacalcet therapy and parathyroidectomy led to increase in hemoglobin level by 2.02% ($p = 0.143$) and 7.6% ($p = 0.029$), respectively, as well as reduction in weekly dose of erythropoiesis-stimulating drugs by 2.7% ($p = 0.875$) and 8.9% ($p = 0.751$), respectively. Significant ($p < 0.05$) decrease in LDL (5.6%), and triglycerides (23.7%) levels was found in patients treated with cinacalcet. Reduction ($p < 0.05$) in total cholesterol (1.4%) and LDL (4.3%) levels was observed after parathyroidectomy.

Conclusion. The pleiotropic effects (reduction in BP and atherogenic lipids levels, as well as decrease in anemia resistant to the action of erythropoiesis-stimulating agents) were found after parathyroidectomy and cinacalcet therapy additionally to calcium-phosphorus metabolism improvement.

Key words: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, cinacalcet, renal anemia, dyslipidemia, arterial hypertension

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):152–157

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lilit.egshatyan@yandex.ru

Сведения об авторах:

Егшатын Лилия Ваниковна — к.м.н., м.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий института клинической эндокринологии ЭНЦ

Кузнецов Николай Сергеевич — д.м.н., проф., заведующий отделением хирургии института клинической эндокринологии ЭНЦ

Шамхалова Минара Шамхаловна — д.м.н., заведующая отделением диабетической нефропатии и гемодиализа института диабета ЭНЦ

Введение

В течение последних двух десятилетий мировое общество столкнулось с пандемией хронических болезней, таких как сахарный диабет, хронические болезни сердца, легких, почек (ХБП) или их различных сочетаний. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2008 г. неинфекционные болезни стали причиной 36 миллионов смертей [1]. ХБП занимает особое место, поскольку постоянно растет количество пациентов с поражением почек вследствие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, атеросклероти-

ческого поражения почечных сосудов, особенно — среди лиц моложе 60-ти лет [2]. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, Почечных реестров США и Японии, у уремических пациентов 30–52% всех смертельных случаев связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и смертность в этой популяции в 10–70 раз выше, чем в общей когорте пожилых людей [3–6].

Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП характеризуется формированием «уремического сердца»: это кальцификация коронарных сосудов, клапанов, миокарда, диффузный фиброз миокарда, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) [7–10].

Синдром АГ занимает одно из лидирующих мест у диализных пациентов, связан в основном с задержкой натрия и гипергидратацией, что приводит к гипертрофии ЛЖ [11].

Выявлено, что у гемодиализных пациентов повышение фосфора на 1 мг/дл повышает систолическое и пульсовое давление на 1,36 и 0,8 через 3 мес; 1,13 и 0,91 через 6 мес; 1,65 и 1,45 через 12; 1,44 и 1,06 через 18 и на 2,54 и 1,37 мм рт. ст. через 27 мес [12].

Экспериментальные и клинические данные показали, что гиперкальциемия и дефицит витамина D также ассоциируется с АГ [13]. У мышей с дефектом синтеза кальцитриола повышается экспрессия гена ренина, предсердного натрийуретического пептида, развивается АГ и гипертрофия сердца.

Выявлено, что повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) коррелирует с увеличенной смертностью от ССЗ [14–16]. При длительном введении ПТГ происходит стимуляция адrenокортикотропного гормона, следовательно, кортизола и альдостерона, а паратиреоидэктомия (ПТЭ) приводит к снижению артериального давления (АД) и нормализации ренина и альдостерона [17]. При вторичном гиперпаратиреозе (ВГПТ) происходит увеличение массы миофибрилл с гипертрофией ЛЖ за счет трофического эффекта ПТГ и развития интерстициального фиброза [18]. После ПТЭ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией существенно улучшаются фракции выброса ЛЖ [19].

Экспериментально доказано, что в жировой ткани также содержатся кальций-чувствительный рецептор, через который кальций подавляет дифференцировку преадипоцитов [20].

При ХБП, особенно при терминальной стадии, наблюдаются метаболические нарушения, одним из которых является дислипидемия с ярко выраженным атерогенным характером [17]. Различными авторами выявлена связь между дислипидемией и уровнем альбумина сыворотки. В исследовании Vaziri N. и соавт. продемонстрировано, что снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) происходит в результате дефицита альбумина [21]. Выявлено, что как

дефицит альбумина с гипохолестеринемией, так и уровень альбумина $>4,5$ г/дл с гиперхолестеринемией повышают смертность [22].

Анемия является широко распространенным осложнением ХБП. По данным эпидемиологических исследований регистрируется в 80% случаев в группе пациентов с ХБП 5-й стадии [23]. Еще в 1835 г. Richard Bright впервые описал взаимосвязь между анемией и хронической почечной недостаточностью. Механизмы, вовлеченные в патогенез анемии, включают хроническое воспаление, дефицит железа, укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Однако главной причиной является дефицит продукции эритропоэтина (ЭПО), ригидность и склонность к агрегации эритроцитов, резистентность костного мозга к действию эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) [24,25]. При ХБП страдает и синтез гемоглобина за счет накопления его ингибиторов. Исследования, объясняющие регуляцию экспрессии ЭПО, привели к идентификации системы индуцированного гипоксией фактора, чувствительного к гипоксии [24].

У пациентов с ХБП назначение ЭСП для коррекции анемии является золотым стандартом. Однако нередко наблюдается развитие либо усугубление уже существующей АГ и резистентность анемии к ЭСП, что обусловлено эндогенными и экзогенными факторами (дефицит железа, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, L-карнитина; инфекции и состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов; неадекватность диализа; хронический гемолиз; дисфункция щитовидной железы; злокачественные новообразования; интоксикация алюминием). Абсолютная резистентность диагностируется реже, обусловлена уменьшением костномозгового плацдарма кроветворения [23,26–29].

Повышение уровня гемоглобина ($с\ 10,2 \pm 1,5\%$ до $11,2 \pm 1,3\%$; $p=0,01$) и уменьшение еженедельной дозы ЭСП, связанное с увеличением количества ретикулоцитов, выявлено через 3 мес после ПТЭ. Наблюдалось также повышение уровня общего белка и альбумина сыворотки [29]. В другом исследовании значительное повышение уровня гемоглобина ($с\ 8,6 \pm 2,1$ до $9,4 \pm 2,1$ г/дл) выявлено через 6 мес после ПТЭ [26].

Анализ данных четырех рандомизированных клинических исследований [30] показал, что применение цинакалцета снижает госпитализации из-за ССЗ на 39% в сравнении с плацебо.

В 6-ти месячном пилотном исследовании оценено влияние цинакалцета на уменьшение резистентности анемии к ЭСП у пациентов на гемодиализе с ПТГ >800 пг/мл [28]. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение уровней ПТГ, фосфорно-кальциевого произведения, а также увеличение уровня гемоглобина на 3,6% без достоверного изменения дозы ЭСП.

Таким образом, результаты современных исследований свидетельствуют о влиянии ПТЭ и кальцимиметиков не только на показатели кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и ПТГ, но и на другие осложнения ХБП.

Целью исследования было оценить влияние ПТЭ и агониста кальций-чувствительного рецептора (цинакалцета) на анемию, липидный профиль и артериальное давление у пациентов с ВГПТ, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ЗПТ ПГ).

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

В исследование включены 42 пациента с ВГПТ на фоне терминальной ХБП. Все пациенты получали ЗПТ ПГ (3 раза в неделю не менее 4 часов) в специализированных нефрологических стационарах и диализных центрах Москвы и Московской области.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы по методу «последовательных номеров» в две группы: 21 пациент составили группу ПТЭ и, следовательно, подверглись хирургическому лечению по поводу ВГПТ, 21 — получали консервативную терапию кальцимиметиками, составили группу цинакалцета. Из группы цинакалцета исключены 3 пациента: 2 — непереносимость препарата; 1 — проведена ПТЭ.

Критерии включения

- Подтвержденный ВГПТ (интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) >800 пг/мл, $\text{Ca}_{\text{общ}} > 2,55$ ммоль/л, $[\text{Ca} \cdot \text{P}] > 4,4$ ммоль²/л²)
- возраст пациентов — от 20 до 80 лет
- продолжительность гемодиализа >1 года

Критерии исключения

- пациенты после трансплантации почки
- пациенты, ранее подвергшиеся ПТЭ
- другие причины ВГПТ

Методы исследования

Измерение артериального давления (АД) проводилось аускультативным методом Короткова. Учитывались средние показатели из 3-х последовательных измерений. У всех пациентов исходно и на фоне лечения измерялось систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, оценивались дозы антигипертензивных препаратов.

Биохимическое исследование крови с определением альбумина, общего кальция ($\text{Ca}_{\text{общ}}$), неорганического фосфора (Р), общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводилось на биохимическом

анализаторе Hitachi 912 (Roche) на базе лаборатории клинической биохимии ЭНЦ.

Исследование активности иПТГ проводилось электрохемилюминесцентным методом «ECLIA» на автоматическом анализаторе Elecsys (Roche) на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ.

У всех пациентов исследовался уровень гемоглобина; дозы препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО) — эпоэтина альфа, бета; гипотензивных препаратов (нифедипин, амлодипин, эналаприл).

Паратиреоидэктомия

При выявлении четырех гиперплазированных околощитовидных желез (ОЩЖ) по данным дооперационного ультразвукового исследования и ревизии во время операции выполнялась тотальная ПТЭ с ауто трансплантацией. Пациенты, которые не планировали трансплантацию почки, подверглись тотальной ПТЭ без ауто трансплантации. При обнаружении менее 4-х ОЩЖ выполнялась ПТЭ с удалением всех обнаруживаемых желез. ПТЭ выполнена одной бригадой хирургов ЭНЦ.

Терапия цинакалцетом

Начальная доза препарата в группе цинакалцета составила 30 мг, максимальная — 180 мг/д, титрация осуществлялась ежемесячно, в зависимости от уровня $\text{Ca}_{\text{общ}}$ и иПТГ.

Средняя доза в течение 6 мес составила $75,1 \pm 39,2$ мг/д.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим Комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистика

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили и диапазон min-max. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона. Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, до лечения находились преимущественно в трудоспособном возрасте (в среднем $46,4 \pm 2,19$ лет), преобладали женщины (77%), средняя продолжительность лечения гемодиализом составила $7,0 \pm 0,55$ лет (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики пациентов в группах

Параметр	Группа цинакалцета	Группа ПТЭ
Возраст, лет	45,36 [34,0; 54,0]	47,7 [42,0; 56,0]
Жен/муж	11/7	19/2
Длительность гемодиализа, лет	6,5 [4,0; 9,0]	9,78 [5,0; 11,0]
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]		

Таблица 2. Уровни Са, Р, [Са*Р], ПТГ исходно и на фоне терапии цинакалцетом

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	р
Са _{общ} , ммоль/л	2,6 [2,65; 2,75]	2,3 [2,1; 2,4]	-11,5	0,0000
Р, ммоль/л	2,2 [1,9; 2,4]	1,9 [1,6; 2,1]	-13,6	0,0061
[Са*Р], ммоль ² /л ²	5,6 [4,2; 6,3]	4,2 [3,6; 4,8]	-25	0,0000
иПТГ, пг/мл	1423 [1298;1987]	727,4 [502,5; 878,6]	-48,9	0,0000
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Таблица 3. Уровни Са, Р, [Са*Р], ПТГ исходно и после паратиреоидэктомии

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	р
Са _{общ} , ммоль/л	2,75 [2,7; 2,78]	2,28 [2,0; 2,5]	-17,1	0,0000
Р, ммоль/л	2,31 [1,85; 2,5]	1,38 [1,1; 1,6]	-31	0,0000
[Са*Р], ммоль ² /л ²	6,3 [5,6-6,7]	3,0 [2,2; 3,7]	-52,4	0,0000
иПТГ, пг/мл	2126,7 [1579; 2892,8]	235,4 [103,6; 345,3]	-88,9	0,0000
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Показатели фосфорно-кальциевого обмена

Через 6 мес на фоне терапии цинакалцетом и после проведения ПТЭ отмечается значимое снижение показателей фосфорно-кальциевого обмена относительно их исходного уровня (табл. 2, 3).

Артериальное давление

В нашем исследовании исходные уровни как САД, так и ДАД (табл. 4, 5) не зависели от уровней Са_{общ} $rS=0,0878$, $p=0,7050$; $rS=0,2388$, $p=0,2969$, фосфора $rS=0,2888$, $p=0,2969$; $rS=0,3494$, $p=0,1205$ и иПТГ $rS=-0,2243$, $p=0,3281$; $rS=-0,4318$, $p=0,3084$, соответственно.

После проведения ПТЭ была выявлена положительная корреляция между САД и уровнем общего кальция $rS=0,5021$, $p=0,0203$ и близкая к достоверной отрицательная — между ДАД и уровнем фосфора $rS=-0,419$, $p=0,0507$. В группе цинакалцета клинически значимой корреляции не выявлено.

Таблица 4. Динамика АД и дозы антигипертензивных препаратов исходно и на фоне терапии цинакалцетом

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	р
САД, мм рт ст	145,4 [130; 155]	140 [125;150]	-3,71	0,2724
ДАД, мм рт ст	84,3 [75; 95]	82,5 [75; 85]	-2,1	0,3451
Антигипертензивная терапия, мг/сут				
Нифедипин	10,95 [0; 15]	10,4 [0; 15]	-5,02	0,4135
Амлодипин	8,5 [0; 10]	8,6 [0; 10]	+1,2	0,6456
Эналаприл	9,5 [0; 15]	7,7 [0; 15]	-19	0,3413
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Таблица 5. АД и дозы антигипертензивных препаратов исходно и после проведения ПТЭ

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	р
САД, мм рт ст	140,4 [125; 150]	110,7 [90; 125]	-21,2	0,0088
ДАД, мм рт ст	85,6 [78; 95]	70,7 [60; 75]	-17,4	0,0441
Антигипертензивная терапия, мг/сут				
Нифедипин	9,54 [0; 15]	5,6 [0; 10]	-41,3	0,0345
Амлодипин	10,5 [0; 15]	5,0 [0; 5]	-52,4	0,0261
Эналаприл	12,7 [0; 20]	6,9 [0; 10]	-45,7	0,0398
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

На фоне лечения цинакалцетом отмечается незначительное снижение АД, не требующее значительной коррекции доз антигипертензивных препаратов (табл. 4).

После хирургического вмешательства отмечается клинически значимое и статистически достоверное снижение артериального давления (САД и ДАД), что приводит к существенному достоверному снижению доз гипотензивных препаратов или к полной их отмене (табл. 5). После проведения ПТЭ значительное снижение уровня кальция крови и АД приводят к возникновению таких жалоб, как выраженная слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита ($n=7$, 33,3%). Несмотря на назначение больших доз препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, нормализовать уровень кальция сыворотки за период наблюдения удалось только у 3 из 7 пациентов. К концу исследования 4 пациента с гипокальциемией и 1 пациент с нормокальциемией продолжали предъявлять вышеперечисленные жалобы.

Таблица 6. Липидный профиль исходно и на фоне терапии цинакалцетом

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	p
ОХ, ммоль/л	6,1 [5,8; 6,1]	5,9 [4,9; 6,7]	-3,3	0,5135
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	+10	0,2393
ЛПНП, ммоль/л	3,6 [2,7; 4,4]	3,4 [2,7; 4,3]	-5,6	0,0707
ТГ, ммоль/л	3,8 [1,8; 4,1]	2,9 [1,5; 3,7]	-23,7	0,0048
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Таблица 8. Уровень гемоглобина и дозы рЧЭПО исходно и на фоне терапии цинакалцетом

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	p
Гемоглобин, г/л	104 [100; 125]	106,1 [101; 127]	+2,02	0,1435
Препараты рекомбинантного человеческого ЭПО				
рЧЭПО, ед/нед	4467 [0; 6000]	4346 [0; 6000]	-2,7	0,8753
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Липидный профиль

Пациенты, включенные в исследование, в течение 3-х и более мес до лечения и за период исследования не принимали гиполипидемических препаратов. Всем пациентам были даны одинаковые рекомендации по изменению образа жизни и соблюдению гипохолестериновой диеты.

Анализ данных показал, что существует достоверная отрицательная корреляция между уровнями альбумина и общего холестерина ($rS=-0,5396$, $p=0,0463$) из всех компонентов липидного профиля.

При динамическом контроле выявлено, что на фоне терапии цинакалцетом отмечается статистически достоверное снижение уровней ЛПНП (на 5,6%) и ТГ (на 23,7%) (табл. 6), а после проведения ПТЭ – уровней ОХ (на 1,4%) и ЛПНП (на 4,3%) относительно их исходного уровня (табл. 7).

Анемия

До включения в исследование и через 6 мес лечения из 39 пациентов 10 (6 из группы ПТЭ, 4 – цинакалцета) не получали препараты рЧЭПО, однако трое из них (1 пациент из группы ПТЭ и 2 – цинакалцета) нуждались в коррекции анемии (уровень $Hb < 90$ г/л).

Анализ показал, что исходный уровень гемоглобина не зависит от выраженности вторичного гиперпаратиреоза, т.е., от уровня иПТГ ($rS=-0,2814$, $p=0,21648$).

При контрольном исследовании через 6 мес лечения наблюдалось уменьшение резистентности анемии к действию препаратов рЧЭПО.

На фоне применения кальцимиметиков зафиксировано увеличение уровня гемоглобина на 2,02%

Таблица 7. Липидный профиль исходно и после проведения паратиреоидэктомии

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	p
ОХ, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,5]	5,62 [4,4; 6,8]	-1,4	0,0416
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,5]	1,4 [0,9; 1,5]	+7,7	0,6557
ЛПНП, ммоль/л	3,24 [2,5; 4,2]	3,1 [2,4; 3,9]	-4,3	0,0280
ТГ, ммоль/л	2,4 [1,45; 2,8]	2,19 [1,3; 2,5]	-8,75	0,7514
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

Таблица 9. Уровень гемоглобина и дозы рЧЭПО исходно и после проведения ПТЭ

Параметр	Исходно	Через 6 мес	Δ%	p
Гемоглобин, г/л	111,3 [102; 122]	119,7 [115; 125]	+7,6	0,0290
Препараты рекомбинантного человеческого ЭПО				
рЧЭПО, ед/нед	4389 [0; 6000]	4000 [0; 6000]	-8,9	0,7518
Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

($p=0,1435$) и уменьшение еженедельной потребности пациентов в препаратах рЧЭПО на 2,7%, однако, динамика статистически недостоверна (табл. 8).

После проведения ПТЭ увеличился уровень гемоглобина на 7,6% ($p=0,029$), а уменьшение еженедельной потребности пациентов в препаратах рЧЭПО составило 8,9% (табл. 9). Возможно, более слабое влияние кальцимиметиков на анемию обусловлено малыми сроками их применения или недостаточным снижением уровня ПТГ.

Обсуждение

Результаты современных исследований свидетельствуют о влиянии ПТЭ и кальцимиметиков не только на показатели кальций-фосфорного обмена, но и на другие осложнения хронической болезни почек. В нашем исследовании, как и описано в литературе, после проведения ПТЭ и на фоне применения кальциймиметиков наблюдается достоверное снижение показателей фосфорно-кальциевого обмена относительно их исходного уровня [31–33].

В немногочисленных клинических исследованиях выявлена зависимость артериального давления от уровня общего кальция, фосфора и иПТГ крови [12,13,17]. Проведенный нами анализ не выявил взаимосвязи между исходными показателями артериального давления (САД и ДАД) с вышеперечисленными параметрами крови.

На фоне лечения наблюдается снижение АД. На фоне терапии цинакалцетом снижение не требует значительной коррекции доз антигипертензивных препаратов, а после хирургического вмешательства снижение АД значительное, что требует коррекции и даже отмены антигипертензивных препаратов.

В различных исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между уровнем сывороточного альбумина

и дислипидемией [21]. Из всех компонентов липидного профиля в нашем исследовании мы получили достоверную отрицательную корреляцию уровня альбумина только с уровнем общего холестерина ($rS=-0,539$, $p=0,046$).

В литературе описано, что у пациентов с ВГПТ высокие уровни ПТГ подавляют эритроидных предшественников в костном мозге [23,26,27]. В нашем исследовании не выявлена связь между уровнем гемоглобина и тяжестью ВГПТ ($rS=-0,281$, $p=0,216$).

Как терапия кальцимиметиками, так и проведение паратиреоидэктомии могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза, подавляя дифференцировку преадипоцитов [34,35]. В нашем исследовании на фоне терапии цинакальцетом отмечается достоверное снижение уровней ЛПНП (на 5,6%) и ТГ (на 23,7%), а после проведения ПТЭ — уровней ОХ (на 1,4%) и ЛПНП (на 4,3%) относительно их исходного уровня.

В 6-ти месячном пилотном исследовании, по данным литературы, прирост уровня гемоглобина на фоне лечения цинакальцетом составил 3,6% без достоверного изменения дозы ЭСП [28]. В нашем исследовании прирост уровня гемоглобина составил 2,02%, а уменьшение еженедельной дозы ЭСП — 2,7%, однако, ди-

намика статистически недостоверна.

По данным нашего исследования, после проведенного ПТЭ у больных увеличился уровень гемоглобина на 7,6% ($p=0,029$), а доза ЭСП уменьшилась на 8,9% (0,751). По данным литературы такая динамика связана с увеличенной секрецией эндогенного ЭПО и частично — с улучшением алиментарного статуса после хирургического вмешательства [29].

Заключение

В нашем исследовании после проведения ПТЭ и на фоне терапии цинакальцетом со статистически достоверным снижением показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных наблюдаются плейотропные эффекты данных методов лечения ВГПТ. Они проявляются в виде снижения артериального давления (больше после хирургического вмешательства), атерогенных компонентов липидного профиля и, что немаловажно, уменьшения резистентности анемии к действию ЭСП.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Gansevoort RT, Stegeman CA et al. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in the Netherlands: hope for the future? *Kid Int* 2004; 92:7–10
- Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997;4(3):185–93
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:925–932.
- Valderrabano F, Berthoux F, Jones O, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXV. End stage renal disease and dialysis report. *Neph. Dial. Transplant*. 1996;11(1):2–21.
- Us Renal Data System. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1): 65
- Amann K, Gross M, London G et al. Hyperphosphataemia—a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085–2087
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *Engl J Med* 2000; 342:1478–83
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end stage renal disease. *Neph Dial Transplant* 2000 15:1014–1021
- Raggi P. Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. *Clin Neph* 2000 54: 325–33
- Fagugli RM. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patient. *Neph Dial Transpl* 2003; 18(11):2332–38.
- Huang CX, Plantinga LC, Fink NE, et al. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;8:15.
- Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K et al. Endocrine hypertension: diagnosis and management of a complex clinical entity. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;5(5):646–60.
- Belozeroff V, Klassen P, Wentworth C, et al. Effects of uncontrolled biochemical parameters on cardiovascular mortality in dialysis patients. *Neph Dial Transpl* 2005;20(5):103–104
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218
- Sela-Brown A. Regulation parathyroid hormone, gen by vit. D, calcium and phosphate. *Kidney Int J* 2005;56(7):2–7.
- Lundgren E. Metabolic abnormalities in patient with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocr* 2006;259(2):196–198.
- Volgina G.V., Poperechennyh Ju.V. Parathyroid hormone — a universal uremic toxin. *Nefrologija i dializ* 2000; (1–2): 35–38. Russian (Волгина Г.В., Попереченных Ю.В. Паратиреоидный гормон — универсальный уремический токсин. *Нефрология и диализ* 2000; (1–2): 35–38).
- Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005;9(2):138–41
- Jensen B, Farach-Carson MC, Kenaley E, Akanbi KA: High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp Cell Res* 2004; 301: 280–292
- Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanism, and potential consequences. *Am J Physiol* 2006;290:262–272
- Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in the cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887–93.
- Volgina G.V., Lovchinskij E. V. Prichiny i patogenez rezistentnosti k eritropoiez-stimulirujushhim preparatam pri nefrogennoj anemii. *Lechashhij vrach* 2011; (8): 8–12. Russian (Волгина Г.В., Ловчинский Е. В. Причины и патогенез резистентности к эритропоэз-стимулирующим препаратам при нефрогенной анемии. *Лечащий врач* 2011;(8):8–12).
- Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 2006;26(4):261–8
- Nissenson A, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999; 69:18–21
- Chow TL, Chan TT, Ho YW. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007;142(7):644–8
- Lee CT, Chou FF, Chang HW et al. Effects of parathyroidectomy on iron homeostasis and erythropoiesis in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2003;21(6):369–75
- Mpio I, Boumendjel N, Karaaslan H, et al. Secondary hyperparathyroidism and anemia. Effects of a calcimimetic on the control of anemia in chronic hemodialysed patients. Pilot Study. *Nephrol Ther* 2011;7(4):229–36.
- Yasunaga C, Matsuo K, Yanagida T, et al. Early effects of parathyroidectomy on erythropoietin production in secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2002;183(2):199–204
- Cunningham J, Danese M, Olson K, 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
- Geoffrey A, Block G, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of HD patients. *Kid Int* 2010;78(6):578–89
- Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1327–39.
- Tominaga, Y, Uchida, K, Haba, T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1):168–171
- Mircescu G, Stanescu B. Surgical or medical therapy for severe hyperparathyroidism of chronic kidney disease? An appraisal of current practice guidelines. *Acta Endo (Buc)* 2010 6(4): 541–576.
- Odenwald T, Roesch F, Schaefer F, Schmitt CP. The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:279a.

Поступила: 14.02.2013

Принята в печать: 29.03.2013