

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.447-008.61-07-08

Н.А.Самохвалова, А.Ф.Романчишен, Р.П.Герасимчук, К.М.Гринев, А.Ю.Земченков

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

Кафедра госпитальной хирургии с курсом травматологии, военно-полевой хирургии, онкологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии и Городской центр хирургии органов эндокринной системы (зав. — проф. А.Ф.Романчишен), Ленинградская областная клиническая больница (главврач — В.М.Тришин), Городская Мариинская больница (главврач — О.В.Емельянов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, хирургическое лечение.

Введение. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — частое, инвалидизирующее осложнение хронической почечной недостаточности (ХПН) у большей части додиализных и значительного числа диализных больных [4]. Иллюстрацией этому является то, что после 20 лет диализной терапии 20% больных требуется паратиреоидэктомия (ПТЭ). Сейчас очевидно, что ВГПТ развивается уже на ранних стадиях прогрессирующей почечной недостаточности. Это осложнение является одним из самых грозных на настоящий момент, так как существенно снижает качество жизни больных, находящихся на заместительной почечной терапии. Число больных с ВГПТ растет, так как продолжительность жизни на гемодиализе увеличивается. Прогрессирование заболевания ведет к осложнениям, вплоть до летальных.

Механизм ВГПТ сложен и многокомпонентен [2]. Организм больного может частично компенсировать ХПН. Однако процесс компенсации запускает порочный круг — слаженная регуляция обмена кальция и фосфора нарушается. Прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов при ХПН вызывает нарушение всех звеньев регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В результате потери фильтрационного заряда фосфора возникает гиперфосфатемия, сопровождающаяся реципрокным снижением содержания ионизированного кальция в плазме крови. Гипокальциемия непосредственно стимулирует синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) околотитовидными железами (ОЩЖ). Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в паратитовидных железах, количество и чувствительность которых уменьшаются. С прогрессирующей

потерей почечной функции возникает дефицит кальцитриола (КТ) — активного метаболита витамина D₃, гидролизующегося в 1- α -положение только в проксимальных извитых канальцах почки. Кроме того, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В результате данных процессов ослабевает супрессивный эффект КТ на синтез и секрецию ПТГ, возникает резистентность скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза и связанные с этим нарушения функции ОЩЖ обуславливают характерные изменения костей, так называемую ренальную остеодистрофию, и многочисленные осложнения уремии. Это обстоятельство позволяет считать ПТГ универсальным уремическим токсином [1]. Своевременная диагностика и активная терапия ВГПТ позволяют предотвратить инвалидизацию больных, улучшить качество жизни и продлить их диализное лечение.

ВГПТ развивается, по разным данным, у 15–75% больных на гемодиализе [5]. Значительный разброс литературных данных демонстрирует неизученность эпидемиологии этого заболевания. Выраженный гиперпаратиреоз, требующий хирургического лечения, развивается только у определенного числа больных с ХПН. Главным фактором риска прогрессирования этого заболевания является продолжительность заместительной терапии, однако закономерности его прогрессирования остаются малоизученными.

Клинические проявления ВГПТ, как правило, обнаруживаются при далеко зашедшей стадии заболевания. Для ренальных остеопатий характерны боли в костях, которые при этом не имеют четкой корреляции с рентгенологической картиной. Боли локализуются, главным образом, в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях и голени.

Другим симптомом почечных остеопатий являются деформации скелета, обусловленные остеомалацией или переломами костей. Последние весьма характерны для ренальных остеопатий. Чаще всего возникают компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер и трубчатых костей. ВГПТ нередко сопровождается также миопатией.

Псевдоподагра и периаартрит также относятся к числу клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза. Спонтанные разрывы сухожилий наблюдаются нередко при выраженном ВГПТ.

Зуд является одним из наиболее характерных проявлений уремии и облегчается на фоне гемодиализного лечения. Зуд, возникающий в связи со вторичным гиперпаратиреозом и(или) гиперкальциемией, исчезает после паратиреоидэктомии.

Кальцифилаксия возникает у пациентов, получающих лечение диализом. Клинически она проявляется прогрессирующими ишемическими язвами конечностей, ягодиц и бедер, сопровождающимися сильными болями, синдромом Рейно [3].

Гиперплазия ОЩЖ у больных с ХПН бывает диффузная и узловая. Узловая форма часто рефрактерна к консервативной терапии [6]. При существующих современных терапевтических методах лечения необходимость в ПТЭ возникает в 5–10% после 10–15 лет ХПН и возрастает до 20% после 16–20 лет ХПН.

Показаниями к ПТЭ при ВГПТ считаются: уровень ПТГ более 800,0 пг/мл, при наличии стойкой гиперкальциемии и гиперфосфатемии, резистентных к консервативной терапии, кальцифилаксия, наличие биомеханических проблем, инструментальное выявление значительно увеличенных ОЩЖ (более 1 см в любом сечении) (рекомендации ERA/EDTA 2000).

Материалы и методы. В исследование включены 235 пациентов, находившихся в отделениях гемодиализа Ленинградской области и в отделении гемодиализа Мариинской больницы на программном гемодиализе. Среди них было мужчин — 118, женщин — 117 (соотношение 1:1). Средний возраст составил (47,0±6,3) года. Сроки лечения

гемодиализом были следующими: до 1 года — 32 пациента, от 1 года до 5 лет — 140 пациентов, более 5 лет — 63 пациента, в среднем — (4,4±3,9) года.

Все больные получали бикарбонатный диализ с использованием целлюлозно-диацетатной и полисульфоновой мембран, в трехразовом режиме, минимум 12 ч в неделю. Концентрация кальция в диализирующем растворе соответствовала 1,75 ммоль/л. Диализ адекватный, с КТ/в — 1,5±0,1 за 1 процедуру. Уровень ПТГ оценивали по интактной молекуле (иПТГ) методом иммуноферментного анализа на приборе Immulite (норма 15,0–65,0 пг/мл). Определение ПТГ производилось при начале заместительной почечной терапии, а затем — каждые 3 мес. ВГПТ диагностировали при уровне иПТГ более 300,0 пг/мл.

Контроль фосфора, кальция и щелочной фосфатазы проводили ежемесячно. Пациентам назначали гипофосфатемическую диету. В качестве фосфат-биндера применяли карбонат кальция с каждым приемом пищи. Его дозировку определяли в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови. Для коррекции ВГПТ использовали альфакальцидол. Дозы препарата подбирались индивидуально в зависимости от уровня ПТГ, концентрации кальция, фосфора, индивидуальной переносимости препарата. При достижении целевого уровня ПТГ (150,0–300,0 пг/мл) производили отмену препарата. При неэффективности лечения больным производили паратиреоидэктомию. Диагностику гиперплазии ОЩЖ осуществляли с помощью ультразвукового исследования аппаратом «Siemens Sonoline G60S». У всех пациентов в начале заместительной почечной терапии и ежегодно была исследована минеральная плотность костей (МПК) с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Период наблюдения колебался между 1 и 4 годами. Группа с полным 4-летним периодом наблюдения составлена из 80 человек. Среди них больных с ВГПТ было 48, без ВГПТ — 32 человек. Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы «Statistika 6,0».

Результаты исследования. ВГПТ различной степени тяжести к началу заместительной почечной терапии был диагностирован у 145 (61,7%) человек, в том числе: легкий (ПТГ от 300,0 до 450,0 пг/мл) — у 55 (37,8%) больных, средний (ПТГ от 450,0 до 1000,0 пг/мл) — у 59 (40,5%) пациентов, тяжелый (более 1000,0 пг/мл) — у 31 (21,7%) больных (табл. 1).

Нормальные показатели ПТГ определялись у 70 пациентов. У 20 пациентов ПТГ был менее 120,0 пг/мл. ВГПТ выявлялся чаще у мужчин (52,0%) по сравнению с женщинами (48,0%).

Таблица 1

Частота вторичного гиперпаратиреоза различной степени тяжести

Степень ВГПТ	Число больных	ВГПТ, %	ПТЭ	
			Абс. число	%
Легкая (ПТГ от 300 до 500 пг/мл)	55	37,8	–	–
Средняя (ПТГ от 500 до 1000 пг/мл)	59	40,5	–	–
Тяжелая (ПТГ более 1000 пг/мл)	31	21,7	24	77,4
Всего	145	100	24	16,5

Примечание. ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ПТЭ — паратиреоидэктомия.

Таблица 2

Частота вторичного гиперпаратиреоза в зависимости от сроков гемодиализа

Срок лечения ГД	Число больных	ВГПТ		ПТЭ, абс. число		Рецидив ВГПТ	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ГД до 1 года	32	21	65,6	—	—	—	—
От 1 года до 5 лет	140	86	61,4	5	5,8	—	—
ГД более 5 лет	63	41	65,0	19	46,3	5	26,3
Всего	235	145	61,7	24	16,5	5	20,8

Примечание. ГД — гемодиализ.

Связи между основным заболеванием, приведшим к ХПН, и выявлением ВГПТ не обнаружено. Также не установлена зависимость между возникновением ВГПТ и возрастом пациентов. Достоверная корреляция отмечена нами лишь между длительностью гемодиализа и тяжестью ВГПТ. У больных со сроком лечения гемодиализом до 1 года (32 человека) ВГПТ был выявлен в 65,6% случаев. Хирургическое лечение этим больным не требовалось. У пациентов со сроком лечения гемодиализом от 1 года до 5 лет (140 человек) — ВГПТ зарегистрирован в 61,4% случаев, и ПТЭ была выполнена пятерым больным. Среди 63 пациентов, получавших заместительную почечную терапию более 5 лет, вторичный гиперпаратиреоз развился у 65,0%, 19 пациентам потребовалось хирургическое лечение (табл. 2).

Хирургическое лечение потребовалось 24 больным (10,2% от всех больных, страдавших ХПН и лечившихся гемодиализом или 16,5% от пациентов ХПН с ВГПТ). Показанием к хирургическому лечению являлись: выраженный болевой синдром; персистирующая гиперфосфатемия и гиперкальциемия (фосфорно-кальциевый коэффициент более 5,5 ммоль/л), резистентные к медикаментозной терапии; выраженная гиперплазия ОЩЖ по данным ультразвукового исследования; уровень ПТГ более 1000,0 пг/мл в сочетании с прогрессирующей потерей костной массы по результатам денситометрии костей (общая потеря более 30,0% или потеря за год более 10,0–15,0%).

В ходе хирургических вмешательств, при ревизии области шеи 4 паращитовидных железы были обнаружены и гистологически верифицированы у 15 больных, 3 железы — у 6 пациентов и 2 железы — у 3 пациентов. Размеры удаленных ОЩЖ во всех случаях были больше, чем по дооперационным результатам УЗИ. Тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ выполнена 4 больным, субтотальная — 11 пациентам. В остальных случаях удалены только обнаруженные железы (2 железы — у 3 пациентов и 3 железы — у 6 больных).

Рецидив заболевания (возобновление гиперпаратиреоза не ранее, чем через 6 мес после

операции) отмечен у 5 больных, которым выполнялась субтотальная паратиреоидэктомия. Третьему больному произведена повторная ПТЭ, еще у 2 — продолжается консервативное лечение. При гистологическом исследовании удаленных желез в 61,5% выявлена гиперплазия главных клеток, в 38,5% — аденоматозные изменения. В последнем случае отмечалась положительная корреляция с уровнем паратиреоидного гормона и активностью щелочной фосфатазы.

В раннем послеоперационном периоде болевой синдром нивелировался практически сразу после операции. Только у 2 больных проявлялись выраженные клинические (судорожный синдром) и электролитные признаки послеоперационной гипокальциемии вследствие гипопаратиреоза или усиленного поглощения ионов кальция костями («синдром голодных костей»). Нормализация биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена наступала в течение первого месяца. До операции средний уровень фосфора был $(2,9 \pm 0,5)$ ммоль/л, общего кальция — $(2,8 \pm 0,1)$ ммоль/л, ПТГ — $(1552,9 \pm 378,8)$ пг/мл, щелочной фосфатазы — $(1395,0 \pm 505,7)$ ед./л (N до 270,0). Через месяц после операции отмечена нормализация фосфора в среднем до $(1,6 \pm 0,4)$ ммоль/л, снижение среднего уровня ПТГ — до $(275,0 \pm 227,7)$ пг/мл, щелочной фосфатазы — до $(811,0 \pm 380,7)$ ед./л и уменьшение количества общего кальция — до среднего уровня $(1,9 \pm 0,2)$ ммоль/л. Средние показатели уровня фосфора, щелочной фосфатазы сохранялись в корректных пределах в течение первого года наблюдения. Уровень общего кальция к концу первого года достиг в среднем $(2,1 \pm 0,2)$ ммоль/л. Небольшое повышение ПТГ через год после операции до $(454,0 \pm 251,6)$ пг/мл можно объяснить развитием рецидива заболевания у 20,8% пациентов (табл. 3).

В послеоперационном периоде терапия проводилась только препаратами кальция. Альфа-кальцидол при нормализации уровня ПТГ не назначался. У всех больных в течение первого года после ПТЭ по результатам денситометрии отмечался прирост минеральной плотности костной ткани до 10,0–15,0%. К 3-му году после опе-

Таблица 3

Динамика биохимических показателей до и после хирургического лечения (M±m)

Показатели	До операции	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 1 год
Кальций общий, ммоль/л	2,8±0,1	1,9±0,2	2,0±0,2	2,0±0,2	2,1±0,2
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,6±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1
Фосфатаза щелочная, ед/л (N от 12,0 до 270,0)	1395,0±505,7	811,0±380,7	668,0±514,3	778,0±252,3	639,0±381,3
Фосфор, ммоль/л	2,9±0,5	1,6±0,4	1,5±0,3	1,6±0,3	1,6±0,3
ПТГ, пг/мл	1552,9±378,8	275,0±227,7	220,0±132,9	270,0±129,8	454,0±251,6

рации минеральная плотность костей нормализовалась до уровня возрастной нормы.

Результаты и обсуждение. У больных с терминальной почечной недостаточностью к началу заместительной терапии гемодиализом частота ВГПТ составила 61,7%. В группе из 80 пациентов с 4-летним периодом лечения ХПН гемодиализом и консервативного лечения ВГПТ его частота уменьшилась с 60,0 до 37,0%. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [5] о частоте ВГПТ у диализных больных. Относительно удовлетворительные результаты консервативного лечения можно объяснить преобладанием пациентов с менее чем 5-летним сроком ХПН. Наиболее эффективной была терапия у больных с легким и умеренно выраженным ВГПТ. У пациентов с тяжелым ВГПТ (ПТГ более 1000,0 пг/мл) эффект был частичным, и 77,0% больных этой категории потребовалось хирургическое лечение. Эффективность операций в раннем периоде оценивалась клинически (купирование болевого синдрома, исчезновение зуда) и биохимически (нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена). Через месяц после операции отмечена нормализация фосфора в среднем до (1,6±0,4) ммоль/л, снижение среднего уровня ПТГ — до (275,0±227,0) пг/мл, щелочной фосфатазы — до (811,0±380,0) ед/л и снижение общего кальция — до среднего уровня (1,9±0,2) ммоль/л. В отдаленном периоде изучалась динамика показателей минеральной плотности костей (по результатам денситометрии у 82,0% прооперированных пациентов отмечено увеличение костной массы на 10,0–15,0% за год). Причиной неэффективности хирургического лечения являлся недостаточный объем удаления гиперплазированной ткани или аденом ОЩЖ.

Выводы. 1. Вторичный гиперпаратиреоз в популяции больных, страдающих терминальной степенью хронической почечной недостаточности, к началу заместительной почечной терапии гемодиализом встречается более чем у половины пациентов.

2. В группе пациентов с 4-летним периодом лечения хронической почечной недостаточности

диализом консервативная терапия ВГПТ обеспечила уменьшение его частоты в 2 раза.

3. Паратиреоидэктомия в различном объеме показана каждому второму диализному больному с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В. Паратиреоидный гормон — универсальный уремический токсин // Нефрология и диализ.— 2000.—Т. 2, № 1–2.—С. 75–78.
2. Ермоленко В.М. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Нефрология: Руководство для врачей.—1995.—Т. 1.—С. 106–125.
3. Мазуренко С.О., Мазуренко О.Г., Енькин А.А., Самохвалова Н.А. Bone mineral density in adult patients with end-stage renal disease before the start of dialysis // Bone.—2003.—Vol. 32, № 5 (Suppl.).—P. 125–126.
4. Ritz E., Stefanski A., Rambausek M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome // Am. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 26.—Pt. 5.—P. 808–813.
5. Slatopolsky E., Delmez J.A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // Am. J. Kidney Dis.—1994.—Vol. 23—P. 229–236.
6. Yatsuka H., Tominaga Y. Regulatory Subunit in Nodular Hyperplasia of Parathyroid in Patients with Chronic Renal Failure // Materials from conference of endocrinologist. Honkong.—2006.—P. 39.

Поступила в редакцию 11.04.2007 г.

N.A.Samokhvalova, A.F.Romanchishen,
R.P.Gerasimchuk, K.M.Grinev, A.Yu.Zemchenkov

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: INCIDENCE, CLINICAL PRESENTATIONS, TREATMENT

Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) was studied in 235 patients treated by program hemodialysis. SHPT was diagnosed according to recommendations of K/DOQI Clinical Practice Guidelines with the parathyroid hormone (PTH) level higher than 300 pg/ml. In the beginning of replacement renal therapy with hemodialysis the secondary hyperparathyroidism of different degree was found in 145 patients (61.7%): mild form (PTH from 300 to 450 pg/ml) in 37.8%, medium (PTH from 450 to 1000 pg/ml) in 40.5%, severe (PTH more than 1000 pg/ml) in 21.7%. Normal indices of PTH were determined in 70 patients. In 20 patients the parathyroid hormone was less than 120 pg/ml and they had symptoms of adynamic disease of the bones. In the group of patients observed for 4 years (n=80) the incidence of SHPT became less against the background of treatment from 60.0% to 37.0%. Relatively satisfactory results of conservative treatment can be explained by predominance of patients with less than 5 years of CRF. The therapy was more effective in patients with mild and medium forms of SHPT. In patients with severe SHPT (PTH more than 1000 pg/ml) the effect was partial and 77.0% of these patients needed surgical treatment.