

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПО ВТОРИЧНОМУ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗУ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Под редакцией член-корреспондента РАН Мокрышевой Н.Г.

УДК 616.447
ББК 54.15
Е70

Е70 Еремкина А.К., Шамхалова М.Ш., Ковалева Е.В., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Маганева И.С., Абойшева Е.А., Карасева Е.В., Фадеева М.И. **Учебное пособие по вторичному гиперпаратиреозу вследствие хронической болезни почек**, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России под ред. Мокрышевой Н.Г., М.; 2022. – 44 с.

© Еремкина А.К.,
© Шамхалова М.Ш.,
© Ковалева Е.В.,
© Бибик Е.Е.,
© Горбачева А.М.,
© Маганева И.С.,
© Абойшева Е.А.,
© Карасева Е.В.,
© Фадеева М.И.

ISBN 978-5-6046366-4-0

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Минеральные и костные нарушения, сопутствующие хронической болезни почек — это многофакторное прогрессирующее заболевание, наиболее распространенным и тяжелым проявлением которого является вторичный гиперпаратиреоз. Пациенты с вторичным гиперпаратиреозом вследствие хронической болезни почек нуждаются в постоянном наблюдении, регулярном обследовании, проведении профилактических и лечебных мероприятий, поэтому настоящее пособие разработано для широкого круга специалистов — не только для эндокринологов, но и нефрологов, урологов, терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и др.

Коллектив авторов постарался в доступной форме предоставить обзор последних научных данных о патогенезе, клинических проявлениях, методах лабораторной и инструментальной диагностики заболевания. Особое внимание при подготовке материала было уделено темам, вызывающим наибольшее количество вопросов — выбору и режимам дозирования лекарственных препаратов, их комбинациям, показаниям к хирургическому лечению, объему операции. Основная информация отражена в виде схем и таблиц, которые удобно использовать в условиях реальной клинической практики.

Мы надеемся, что наше пособие послужит подспорьем для практикующих врачей, ведь им порой приходится принимать непростые решения, от которых зависит здоровье и качество жизни больного.

*С уважением, коллектив авторов
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.*

**Еремкина А.К., Шамхалова М.Ш., Ковалева Е.В., Бибик Е.Е., Горбачева А.М.,
Маганева И.С., Абойшева Е.А., Карасева Е.В., Фадеева М.И.
под редакцией Мокрышевой Н.Г.**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Определения	5
Коды по МКБ-10	7
Эпидемиология	8
Патогенез ВГПТ вследствие ХБП	9
Жалобы и клинические проявления	10
Лабораторная диагностика	11
Инструментальная диагностика	14
Дифференциальная диагностика	15
Современные методы лечения ВГПТ вследствие ХБП	16
Достижение индивидуальных целевых показателей иПТГ	23
Хирургическое лечение	30
ПРИЛОЖЕНИЯ:	
Резюме рекомендаций по терапии ВГПТ вследствие ХБП	33
Ссылки на онлайн калькуляторы	33
Таблица 10. Алгоритм коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек	34
Таблица 11. Содержание фосфора в продуктах питания	35
Рисунок 6. Рекомендации по титрации дозы цинакальцета	38
Таблица 12. Рекомендации по титрации дозы этелкальцетида	39
Таблица 13. Рекомендации по титрации дозы парикальцитола	40
Чек-лист пациента с вторичным гиперпаратиреозом	41
Список использованной литературы	43

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГПТ	— вторичный гиперпаратиреоз.
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт.
ЗПТ ПГД	— заместительная почечная терапия программным гемодиализом.
МКН-ХБП	— минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек.
ОЩЖ	— околощитовидные железы.
ПГПТ	— первичный гиперпаратиреоз.
гПГПТ	— гиперкальциемический первичный гиперпаратиреоз.
иПТГ	— интактный паратиреоидный гормон.
нПГПТ	— нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз.
Пост-ГПТ	— посттрансплантационный гиперпаратиреоз.
СД	— сахарный диабет.
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации.
ТГПТ	— третичный гиперпаратиреоз.
ЩФ	— щелочная фосфатаза.
ХБП	— хроническая болезнь почек.
ФРФ-23	— фактор роста фибробластов 23.
ФСФ	— фосфат-связывающие препараты.
KDIGO	— Kidney Disease Improving Global Outcomes.
KDOQI	— Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
CaSR	— кальций-чувствительный рецептор.
VDR	— витамин D-чувствительный рецептор.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В соответствии с рекомендациями KDOQI (National Kidney Foundation, NKF, 2002) и KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO, 2012), под термином хроническая болезнь почек (ХБП) понимают повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующее в течение более 3 месяцев, независимо от первичного диагноза. В более поздних рекомендациях ХБП (наднозологическое понятие) определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев и имеющее последствия для здоровья (KDIGO 2020).

Оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной в качестве параметра, наиболее полно отражающего количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением «неэксcretорных» функций (табл. 1).

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Высокая и оптимальная	> 90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Оценка расчетной СКФ (рСКФ) может проводиться при помощи различных валидированных формул. Для взрослых предпочтительно использование **формулы СКD-EPI**, которая наилучшим образом соотносится с референтными методами определения СКФ:

рСКФ по СКD-EPI (мл/мин/1,73м²) = 141 × [min креатинин сыворотки (мг/дл)/к или 1]^α × [max креатинин сыворотки (мг/дл)/к или 1]^{-1,209} × 0,993^{возраст (лет)} × 1,018 (для женщин) × 1,159 (для представителей негроидной расы).

k — 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, **α** — (-0,329) для женщин и (-0,411) для мужчин
креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) × 88,4.

Для расчета рСКФ по СКD-EPI можно воспользоваться одним из онлайн-калькуляторов (см. приложения).

ВАЖНО! При наличии у пациента:

- беременности;
- морбидного ожирения или дефицита массы тела;
- миодистрофии, параплегии, квадриплегии;
- острого почечного повреждения;
- почечного трансплантата;
- а также в случаях, если пациент придерживается вегетарианского питания, перенес ампутацию конечностей или получает нефротоксичные препараты, СКФ необходимо определять клиренсовыми методами.

Одним из них является **проба Реберга-Тареева:**

$$\text{СКФ} = \frac{V_{\text{мочи, мл}}}{1440_{\text{мин}}} \times \frac{\text{Кр. мочи}}{\text{Кр. крови}}, \text{ мл/мин}$$

V – объем мочи, собранной за сутки, мл; **Кр. мочи** – концентрация креатинина в суточной моче; **Кр. крови** – концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы (*при использовании данной пробы желательны стандартизировать результат на поверхность тела пациента*).

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системная патология минерального гомеостаза, проявляющаяся одним из следующих признаков или их комбинацией (рис.1):

- отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ);
- дефектами обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
- внескелетной кальцификацией.

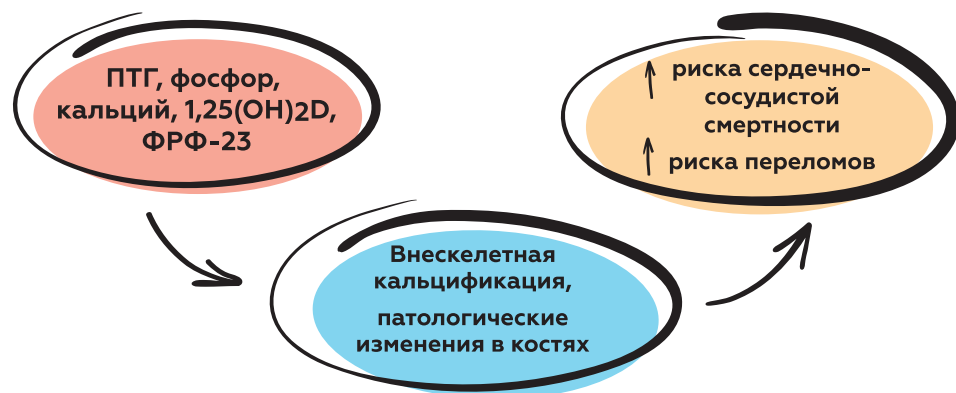


Рисунок 1.
Характеристика минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек.

Гиперпаратиреоз, вторичный по отношению к хронической болезни почек (ВГПТ вследствие ХБП) – патологическое состояние, характеризующееся повышенной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) и развивающееся при длительной гипокальциемии, дефиците витамина D и/или гиперфосфатемии.

Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ) – патологическое состояние, развивающееся вследствие автономной работы одной или нескольких ОЩЖ на фоне длительно существующего ВГПТ. Ряд авторов определяет ТГПТ как заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ, гиперкальциемией и гипофосфатемией вследствие персистирующей гиперфункции ОЩЖ после успешно проведенной трансплантации почки (то есть после патогенетического лечения ВГПТ вследствие ХБП).

Посттрансплантационный гиперпаратиреоз (Пост-ГПТ) – патологическое состояние, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ вследствие компенсаторной гиперфункции ОЩЖ, развивающееся при дефиците витамина D и гипокальциемии в течение года после проведения трансплантации почки, без развития стойкой и длительной гиперкальциемии.

КОДЫ ПО МКБ-10

- E21.1** Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках
- E21.2** Другие формы гиперпаратиреоза
- E21.3** Гиперпаратиреоз неуточненный
- E21.4** Другие уточненные нарушения паращитовидной железы
- E83.5** Нарушения обмена кальция
- E83.8** Другие нарушения минерального обмена
- E83.9** Нарушение минерального обмена неуточненное

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ХБП является одной из ведущих проблем общественного здравоохранения во всем мире. Глобальная распространенность ХБП составляет 13,4% (11,7-15,1%), а количество пациентов с терминальной стадией болезни почек, нуждающихся в заместительной почечной терапии, оценивается в 4,92-7,1 миллионов человек.

По результатам эпидемиологических исследований российской популяции, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у 36% лиц в возрасте старше 60 лет. Среди лиц трудоспособного возраста данные изменения определяются примерно в 16% случаев, однако, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний частота возрастает до 26%. В российской популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) распространенность ХБП по данным Федерального регистра на 01.01.2021 г. составила 25,9% среди лиц с СД 1 типа и 18,4% при СД 2 типа. Истинная распространенность ВГПТ у пациентов с ХБП С3А-С5 остается неизвестной. Во многом это связано с тем, что степень компенсаторного повышения ПТГ сильно зависит от стадии ХБП, и с тем, что оптимальные сывороточные концентрации интактного ПТГ (иПТГ) в этой группе не определены. По результатам международного проспективного когортного исследования Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS, 2012-2015 гг, n=20 612), частота неконтролируемого ВГПТ (определяемого как стойкое повышение уровня иПТГ>600 пг/мл) у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ЗПТ ПГД) сильно варьирует. Самые низкие показатели распространенности ВГПТ в данной группе зафиксированы в Японии (1%), самые высокие — в Саудовской Аравии (27%) и Российской Федерации (30%). В странах Европы распространенность составила 8–21%.

ПАТОГЕНЕЗ ВГПТ ВСЛЕДСТВИЕ ХБП

Сывороточные концентрации кальция и фосфора жестко контролируются рядом соединений, синтезируемых в почках, ОЩЖ и костях. К таким регуляторам относятся фактор роста фибробластов 23 типа (ФРФ-23), 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), активная форма витамина D — кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и собственно ПТГ.

При уменьшении числа функционирующих нефронов происходит ряд патологических процессов. Во-первых, снижается клиренс фосфора, развивается гиперфосфатемия. Во-вторых, нарушается почечное преобразование колекальциферола (блокируется 1-альфа-гидроксилирование 25-гидроксивитамина D), что приводит к гипокальциемии. Этот процесс дополнительно провоцируется синтезируемым в ответ на гиперфосфатемию ФРФ-23. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют выработку ПТГ ОЩЖ (рис.2).

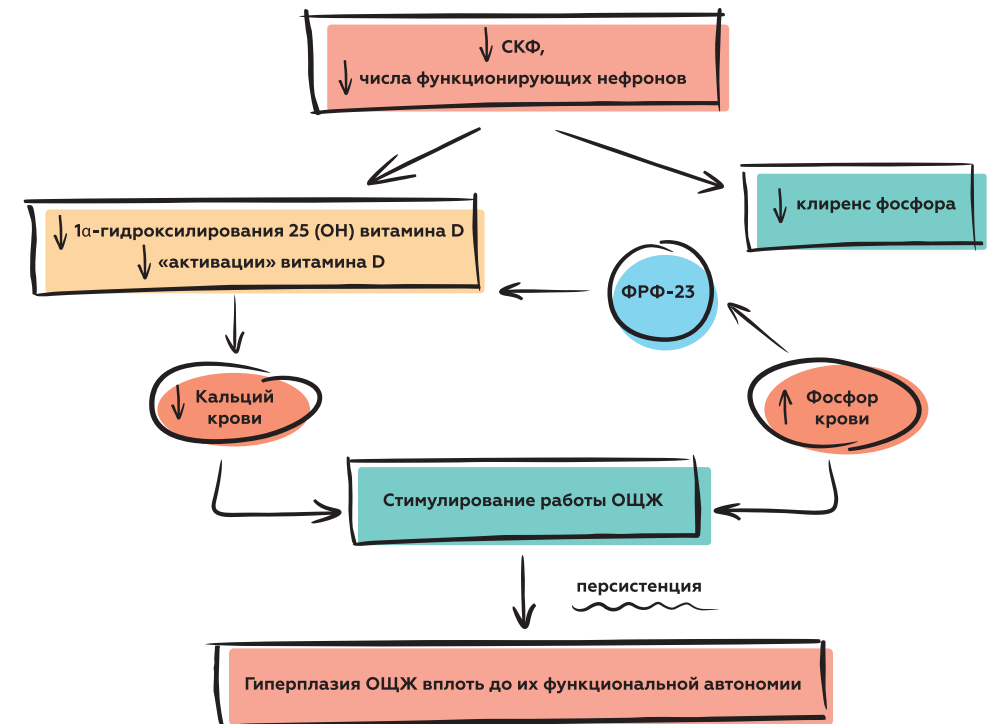


Рисунок 2.

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек.

При ХБП С3-5 уровни ФРФ-23 повышаются, первоначально способствуя эффективной фосфатурии и снижению секреции ПТГ. По мере прогрессирования ХБП, в ОЩЖ возникает резистентность к ФРФ-23, а в почках — дефицит 1-альфа-гидроксилазы и кальцитриола, в связи с чем нарастает гиперфосфатемия. Дефицит кальцитриола, наряду со снижением экскреции фосфора приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии, тем самым сохраняя стимуляцию синтеза ПТГ и вызывая гиперплазию ОЩЖ.

Гиперплазия ОЩЖ обусловлена как гипертрофией клеток, так и повышенной клеточной пролиферацией в ответ на изменение чувствительности и количества кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), а также рецепторов витамина D (VDR) на поверхности паратиреоцитов. Гиперплазия может протекать по диффузному, диффузно-узловому, многоузловому и простому узловому типу (рис.3).

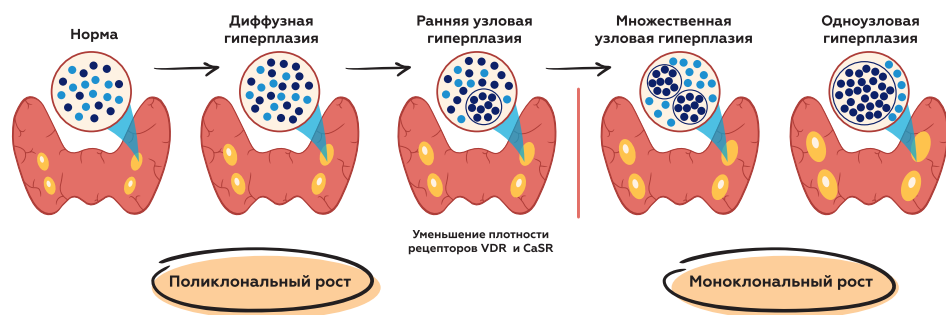


Рисунок 3.
Динамика морфологических изменений околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе.

ЖАЛОБЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

На начальных этапах заболевания жалобы чаще всего **неспецифичны**:

- общая слабость;
- утомляемость;
- боли в костях и суставах;
- головные боли;
- нарушение когнитивных функций.

При присоединении гипокальциемии могут возникнуть парестезии, судороги в мышцах. Дефицит витамина D и гипокальциемия могут приводить к нарушениям костного обмена в виде снижения минеральной плотности кости, остеопении и остеопороза с низкоэнергетическими позвоночными и внепозвоночными переломами, остеомалацией.

Дефицит витамина D может сопровождаться миопатией, проявляющейся мышечной слабостью, преимущественно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям. Кроме того, при наличии ХБП значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальной гипертензии, системного атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др.), поэтому именно они могут стать причиной первичного обращения пациента к специалисту.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ВГПТ вследствие ХБП устанавливается исключительно на основании результатов лабораторного обследования!

К основным показателям фосфорно-кальциевого обмена, требующих регулярного определения у пациентов с ХБП, относятся:

- иПТГ;
- альбумин-скорректированный и/или ионизированный кальций (измеренный прямым методом);
- фосфор;
- щелочная фосфатаза (ЩФ);
- 25(OH)D.

ВАЖНО! Необходимо проводить коррекцию кальция на уровень альбумина в крови для исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков.

Коррекция проводится по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{альбумин-скорректированный кальций крови (ммоль/л)} = \\ & + \left[\begin{array}{l} \text{измеренный уровень общего кальция крови (ммоль/л)} \\ 0.02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина крови (г/л)}) \end{array} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{альбумин-скорректированный кальций крови (мг/дл)} = \\ & + \left[\begin{array}{l} \text{измеренный уровень общего кальция крови (мг/дл)} \\ 0.8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина крови (г/дл)}) \end{array} \right] \end{aligned}$$

▶ коэффициент пересчета: **[кальций] мг/дл x 0,25 ==> [кальций] ммоль/л.**

Для расчета альбумин-скорректированного кальция можно воспользоваться одним из онлайн-калькуляторов (см. приложения).

Пациенты с ВГПТ вследствие ХБП, как правило, имеют низконормальный или сниженный уровень кальция крови и повышенный уровень иПТГ. Уровень фосфора в сыворотке может варьировать в зависимости от стадии ХБП, имея тенденцию к более высоким значениям при сниженной функции почек и более низким значениям при сопутствующем дефиците витамина D.

При ХБП одновременное определение сывороточных концентраций иПТГ и ЩФ позволяет охарактеризовать костный обмен. Высокие их концентрации с большей вероятностью указывают на высокообменные процессы в костной ткани (по типу костной резорбции), а низкие — на сниженный костный метаболизм (адинамическая костная болезнь и остеомаляция) (рис.4).

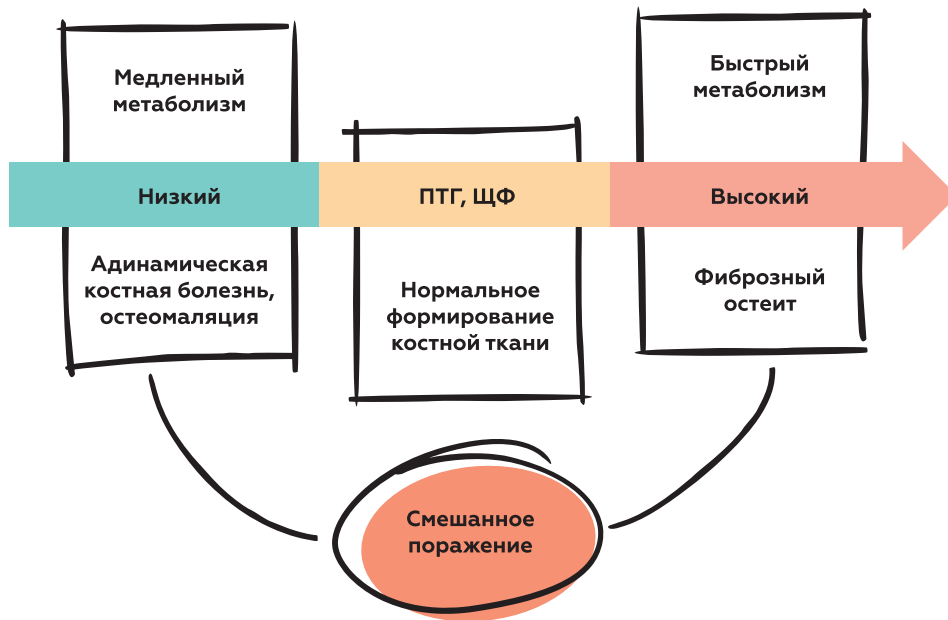


Рисунок 4.
Метаболизм костной ткани при различных уровнях паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы.

Оценка экскреции кальция, креатинина
ИНФОРМАТИВНА ПРИ СКФ БОЛЕЕ 60 мл/мин/1,73 м²!

Дефицит витамина D в соответствии с действующими клиническими рекомендациями определяется как уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), выраженный дефицит — при уровне менее 10 нг/мл (25 нмоль/л). Уровень 20-29 нг/мл (50-74 нмоль/л) можно считать недостаточностью, а уровень >30 нг/мл (75 нмоль/л) — адекватной обеспеченностью витамином D. Кратность определения лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от стадии ХБП представлена в табл. 2.

Таблица 2. Кратность определения лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Стадия ХБП СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Кальций, фосфор	иПТГ	ЩФ	25(OH)D
ХБП 3а-3б (30-59)	Каждые 6-12 мес.	В зависимости от исходного уровня и прогрессии ХБП	Не определено	Пациентам со стадиями ХБП 3-5Д рекомендуется определение уровня 25(OH)D.
ХБП 4 (15-29)	Каждые 3-6 мес.	Каждые 6-12 мес.	Каждые 12 мес. при повышении иПТГ	Выполнение повторных анализов зависит от его исходного уровня и назначаемой терапии.
ХБП 5 (5Д) (< 15)	Каждые 1-3 мес.	Каждые 3-6 мес.		

ХБП — хроническая болезнь почек, **иПТГ** — интактный паратиреоидный гормон,
ЩФ — щелочная фосфатаза, **25(OH)D** — 25-гидроксивитамин D.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Методы топической диагностики НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ для верификации диагноза! Более того, при целевых параметрах фосфорно-кальциевого обмена их проведение не обосновано!

Визуализация ОЩЖ необходима пациентам со ВГПТ вследствие ХБП, имеющим абсолютные показания к хирургическому лечению (описаны в соответствующем разделе).

Визуализирующим методом первой линии является **ультразвуковое исследование (УЗИ)**.

Среди **преимуществ** метода можно выделить:

- отсутствие лучевой нагрузки;
- относительно низкую стоимость и высокую доступность исследования;
- возможность выявления сопутствующей патологии щитовидной железы (ЩЖ).

К недостаткам УЗИ относятся:

- значимая вариабельность диагностической точности в зависимости от квалификации специалиста;
- ложноположительные результаты при наличии узловых образований ЩЖ или измененных лимфатических узлов;
- недоступность исследования эктопированных ОЩЖ (например, при их расположении за грудиной, в позадипищеводном пространстве).

Последний фактор имеет определяющее значение при планировании хирургического лечения, т.к. при ВГПТ вследствие ХБП, в отличие от спорадического первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), чаще могут быть изменены сразу несколько ОЩЖ. Поэтому, даже при визуализации увеличенных желез в типичных местах их расположения, необходимо исключать наличие измененных эктопированных ОЩЖ.

Для выявления эктопированных ОЩЖ и, соответственно, радикального лечения ВГПТ, **рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастом** (возможность проведения исследования определяется состоянием фильтрационной функции почек; у диализных пациентов исследование может быть проведено в день диализа непосредственно до процедуры) или **сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата — 99mTc-метоксиизобутилизонитрил** (99mTc-sestamibi, MIBI, МИБИ), в том числе совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Использование 99mTc-sestamibi является безопасным для пациентов с почечной недостаточностью вследствие короткого периода полураспада нуклида и преимущественного выведения через гепатобиллиарный тракт и тонкий кишечник.

Стоит отметить, что место сцинтиграфии ОЩЖ при ВГПТ вследствие ХБП остается не до конца определенным, средние показатели чувствительности сцинтиграфии при данном заболевании значимо ниже, чем при ПГПТ и составляют около 50-58%, что прежде всего связано с множественным поражением ОЩЖ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами гиперпаратиреоза (табл.3).

Таблица 3. Лабораторные параметры в дифференциальной диагностике различных нарушений минерального обмена

Параметр	гПГПТ	нПГПТ	ВГПТ (ХБП)	ВГПТ (дефицит 25(OH)D)	ТГПТ
иПТГ	↑ (N)	↑	↑	↑	↑
Альбумин- скорр. кальций	↑	N	↓ (N)	N (↓)	↑
Ион. кальций	↑	N	↓ (N)	N (↓)	↑
Фосфор	↓ (N)	N	↑ (N)	N	↑ (после трансплантации – чаще N)
25(OH)D	↓ (N)	↓ (N)	↓	↓	↓
Кальций в суточной моче	↑ (N)	N	При СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² неинформативно	N (↓)	-

гПГПТ – гиперкальциемический первичный гиперпаратиреоз,
нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз,
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз, **ХБП** – хроническая болезнь почек,
ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз, **N** – норма,
↑ – выше нормы, **↓** – ниже нормы, **иПТГ** – интактный паратиреоидный гормон,
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ВАЖНО! Наличие у пациента сниженной СКФ и повышенной концентрации иПТГ при нормокальциемии не позволяет однозначно трактовать генез гиперпаратиреоза. В этом случае для верификации диагноза могут потребоваться дифференциально-диагностические пробы с препаратами нативных и активных форм витамина D, подробно освещенные в действующих клинических рекомендациях по ПГПТ.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВГПТ ВСЛЕДСТВИЕ ХБП

Выбор терапевтического подхода к ВГПТ при ХБП зависит от сывороточных концентраций основных маркеров: альбумин-скорректированного кальция, фосфора, иПТГ, 25(OH)D, ЩФ и стадии ХБП. При этом, назначение терапии (выбор препаратов), титрация их доз, оценка эффективности и побочных эффектов должна основываться не на одномоментных значениях каждого показателя по отдельности, а на их комбинации в ходе динамического наблюдения.

Терапевтические цели включают в себя:

- профилактику или коррекцию гиперфосфатемии;
- достижение целевых показателей кальция сыворотки крови;
- достижение индивидуальных целевых показателей иПТГ (см. раздел «Достижение индивидуальных целевых показателей иПТГ»);
- достижение целевого уровня 25(OH)D.

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ И ПОДДЕРЖАНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Рекомендации различных нефрологических сообществ по целевым диапазонам кальция и фосфора сыворотки крови представлены в таблице 4.

Таблица 4. Целевые диапазоны кальция и фосфора сыворотки крови у пациентов с хронической болезнью почек

Параметры	KDOQI, 2003	Клинические рекомендации по ХБП (пересмотр от 2021 г., ассоциация нефрологов)	KDIGO, 2009 KDIGO, 2016 KDIGO, 2017
Кальций общий, ммоль/л	2,13–2,37	Избегать гиперкальциемии. Для снижения риска неблагоприятных клинических последствий у пациентов с ХБП С3–С5Д с гипокальциемией мы рекомендуем проводить ее коррекцию при наличии клинических симптомов, связанных со снижением уровня общего кальция в крови, и не рекомендуем проводить терапию бессимптомной гипокальциемии	Норма локальной лаборатории. Избегать гиперкальциемии.

Параметры	KDOQI, 2003	Клинические рекомендации по ХБП (пересмотр от 2021 г., ассоциация нефрологов)	KDIGO, 2009 KDIGO, 2016 KDIGO, 2017
Фосфор, ммоль/л	0,87 – 1,49 (ХБП 3-4) 1,13 – 1,78 (ХБП 5-5Д)	Норма локальной лаборатории	
[Ca] ²⁺ [P], ммоль ² /л ²	< 4,4	Нет указаний	Измерять кальций и фосфор, а не их произведение

ХБП – хроническая болезнь почек, **Ca** – кальций, **P** – фосфор.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ гиперфосфатемии включают в себя:

- диету с ограниченным содержанием фосфора в рационе питания;
- увеличение выведения фосфора с помощью диализа при ХБП С5Д;
- коррекцию доз или полную отмену препаратов, повышающих фосфор сыворотки крови (в основном, аналогов/активных метаболитов витамина D);
- уменьшение абсорбции фосфора за счет использования фосфат-связывающих препаратов (ФСП) – фосфат-биндеров;
- снижение мобилизации фосфора из костной ткани (при использовании препаратов, снижающих резорбцию костной ткани, кальцимитетиков, при проведении паратиреоидэктомии).

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ФОСФОРА С ПИЩЕЙ

В соответствии с KDIGO от 2017 года у пациентов с ХБП С3А–5Д рекомендуется поддерживать уровень фосфора крови в референсном диапазоне, установленном в локальной лаборатории. При превышении целевого диапазона сывороточного фосфора потребление его с пищей следует снизить до 800–1 000 мг/день. Это может быть достигнуто путем ограничения продуктов с высоким содержанием фосфатов, к которым прежде всего относятся консервы, субпродукты, копчености, колбасные изделия, газированные напитки, полуфабрикаты, шоколад (рис.5).

Учитывая тот факт, что большинство продуктов с высоким содержанием фосфора также являются основными источниками белка, диетические рекомендации должны быть откорректированы с учетом пищевой потребности в белке. На додиализных стадиях ХБП целесообразно использование вегетарианской

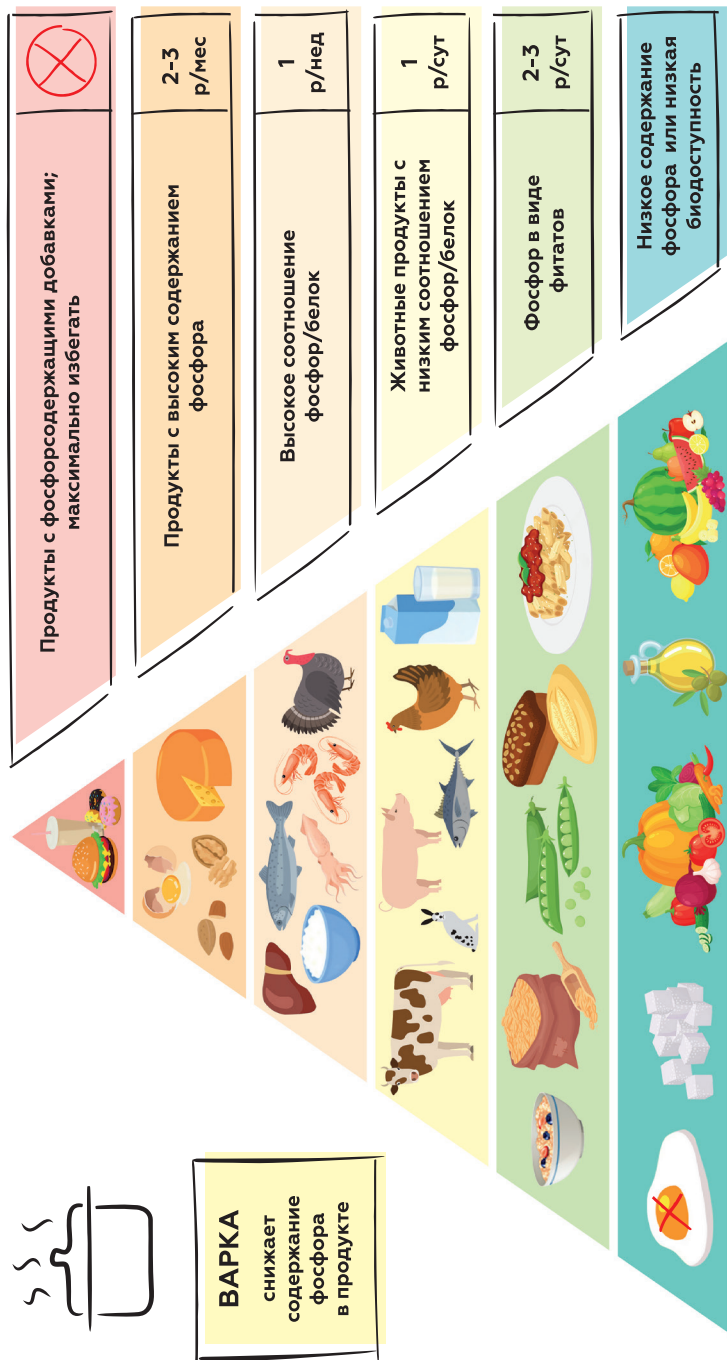


Рисунок 5.
Пирамида содержания фосфора в продуктах.

диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот, позволяющей максимально снизить потребление фосфатов за счет их меньшей биодоступности из продуктов растительного происхождения. Биодоступность неорганического фосфата (например, содержащегося в полуфабрикатах и газированных напитках) составляет от 80 до 100%, в то время как для растительных продуктов (например, в орехах), она не превышает 20-40%.

При отсутствии эффекта от ограничения потребления фосфора с пищей пациенту следует назначить ФСП. У пациентов с додиализными стадиями ХБП в условиях нормофосфатемии (с целью снижения ФРФ-23) не рекомендуется назначение любых ФСП вследствие возможного ускорения сосудистой кальцификации.

ДИАЛИЗ

Экскреция фосфата может быть усилена за счет увеличения частоты и длительности диализа, использования высокообъемной гемодиализации. В частности, короткий ежедневный или длительный ночной диализ могут обеспечить значимое снижение уровня фосфора сыворотки крови. При проведении сеансов гемодиализа продолжительностью 4 часа с частотой 3 раза в неделю недельная элиминация фосфатов будет составлять порядка 2,3-2,6 г. Если продолжительность сеансов увеличить до 8 часов при той же кратности процедур (как при ночном диализе), выведение фосфатов возрастет до 3,0-3,6 г в неделю. Для пациентов, находящихся на перитонеальном диализе и фильтрации 2 л жидкости, недельная элиминация фосфатов будет достигать 2,0-2,2 г.

ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ФСП, ФОСФАТ-БИНДЕРЫ)

В настоящее время широкое распространение получили ФСП, снижающие абсорбцию фосфора в кишечнике путем образования с ним нерастворимых комплексов. Выделяют два основных класса ФСП: кальций-содержащие и бескальциевые фосфат-биндеры (табл. 5). При выборе между использованием кальций-содержащих или бескальциевых ФСП препаратов следует руководствоваться сывороточными уровнями кальция и иПТГ.

В действующих клинических рекомендациях по ХБП рутинное назначение препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С2-С5 не рекомендуется, в пользу немедикаментозных способов коррекции (диета, физические нагрузки, адекватный контроль за прогрессированием ХБП).

Ограничение применения кальций-содержащих препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов на всех стадиях ХБП обусловлено текущими представлениями о неблагоприятных эффектах перегрузки кальцием в отношении метаболизма скелета и прогрессирования сердечно-сосудистых изменений при МХН-ХБП, включая артериальную кальцификацию.

Действующее вещество	Механизм действия	Особенности применения	Преимущества	Недостатки
Севеламер	Полимер не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), связывает фосфаты в пищеварительном тракте, снижает концентрацию фосфатов в сыворотке крови.	Только для пациентов на диализе! Внутри, во время еды, таблетки проглатывают целиком (не разжевывая). Подбор дозы: при уровне фосфора сыворотки крови 1,76–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/мл) рекомендуемая начальная доза: 800 мг 3 р/сут (3 табл.). Средне-терапевтическая доза: 6 000–7 000 мг/сут (максимально в исследованиях для севеламера карбоната 14,4 г/сут). Концентрацию фосфора контролируют каждые 2–3 нед. до достижения целевого уровня.	Не влияет на уровень кальция крови. Дополнительные преимущества: гиполипидемический эффект (снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности); противовоспалительные свойства; подавление активности костного изофермента щелочной фосфатазы, ИПТГ, ФРФ-23	Часто – диспепсия, дозозависимый эффект. Высокая стоимость.

Действующее вещество	Механизм действия	Особенности применения	Преимущества	Недостатки
Соли кальция (карбонат кальция, ацетат кальция, цитрат кальция, глюконат кальция и др.)	Конкурентно связывают фосфаты в ЖКТ, снижают концентрацию фосфатов в сыворотке крови.	Внутри, во время еды. Суммарное потребление элементарного кальция (включая потребление с пищей) у пациентов с ХБП не должно превышать 2 000 мг/сут. Обязательно коррекция дозы или отмена при снижении уровня ИПТГ в двух последовательных измерениях плазмы ниже целевого диапазона.	Хорошая переносимость. Низкая стоимость.	Риск развития гиперкальциемии. Риск кальцификации сосудов/мягких тканей. Риск развития адинамической костной болезни при длительной передозировке.
Комбинированный препарат кальция ацетата и магния карбоната	Связывают фосфаты в пищеварительном тракте, снижают концентрацию фосфатов в сыворотке крови.	Внутри, во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза: 3 таблетки в сутки. Максимальная доза: 12 таблеток в сутки.	Хорошая переносимость. Низкая стоимость.	Риск гиперкальциемии, гипермагниемии. Риск кальцификации сосудов/мягких тканей. Риск адинамической костной болезни при длительной передозировке.

Действующее вещество	Механизм действия	Особенности применения	Преимущества	Недостатки
Комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала	Связывают фосфаты в пищеварительном тракте, снижают концентрацию фосфатов в сыворотке крови.	Только для пациентов на диализе! Внутри, во время еды. Таблетки следует измельчать или разжевывать. Рекомендованная начальная доза: 1 500 мг/сут (3 табл.). Максимальная доза: 3 000 мг/сут.	Не влияет на уровень кальция крови.	Риск гемохроматоза и других нарушений накопления железа. Часто дозозависимо вызывает диспепсию. Высокая стоимость.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, **ипТТГ** – интактный паратиреоидный гормон, **ФРФ-23** – фактор роста фибробластов 23.

Использование бескальциевых ФСП на основе солей алюминия не рекомендовано!

Долгосрочное применение данных препаратов (продолжительностью более 4 недель и больше, чем 2 раза в год) ограничено в связи с развитием таких серьезных побочных эффектов, как адинамическая костная болезнь с повышенным риском переломов и энцефалопатия.

При низком уровне ПТГ, ЩФ и гиперкальциемии необходимо исключить использование ФСП на основе солей алюминия.

ПОДДЕРЖАНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ КАЛЬЦИЕМИИ

У пациентов с ХБП С3–С5Д следует поддерживать уровень кальция крови в референсном диапазоне, принятом в локальной лаборатории. Основная цель терапии заключается в коррекции гипо- и гиперкальциемии, устранении клинической симптоматики, профилактике осложнений МКН-ХБП.

Гипокальциемия при ВГПТ способствует не только гиперпродукции иПТТГ, но и гиперплазии ОЩЖ с последующим приобретением ими функциональной автономии.

Для коррекции гипокальциемии могут быть использованы следующие терапевтические мероприятия:

- адекватное потребление кальций-содержащих продуктов;
- назначение солей кальция (например, карбоната (40% элементарного кальция), цитрата (21% элементарного кальция) или ацетата (25% элементарного кальция);
- назначение препаратов витамина D (подробнее в следующем подразделе).

При выборе дозы препаратов витамина D должна учитываться не только исходная кальциемия, но также уровни иПТТГ, фосфора и ЩФ.

Большое количество крупных исследований указывает на значимое повышение рисков общей и сердечно-сосудистой смертности при развитии гиперкальциемии у пациентов с ХБП.

Для лечения пациентов с ХБП 5Д рекомендуется использовать диализирующий раствор с концентрацией кальция в диапазоне 1,25–1,5 ммоль/л. У пациентов с гиперкальциемией следует применять диализирующий раствор с уровнем кальция не более 1,5 ммоль/л на гемодиализе и не более 1,25 ммоль/л на перитонеальном диализе.

ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИПТТГ

В клинические рекомендации KDIGO от 2017 г. был внесен ряд ключевых обновлений, одно из которых касается целевых значений иПТТГ при различных стадиях ХБП. Основываясь на результатах современных исследований, определить оптимальный уровень иПТТГ для пациентов с ХБП С3А–5, не находящихся на диализе, пока не представляется возможным. Решение о назначении патогенетической терапии должно приниматься в случае прогрессирующего нарастания уровня иПТТГ либо при стойком превышении верхней границы референсного диапазона с обязательной оценкой таких модифицируемых факторов, как гиперфосфатемия, гипокальциемия и дефицит 25(OH)D.

Для лиц с ХБП С5Д рекомендуется поддерживать уровень иПТГ приблизительно в диапазоне 2–9-кратного превышения верхней границы референсного интервала, установленного в локальной лаборатории. Значимые колебания в показателях иПТГ (выше и ниже рекомендуемого диапазона) являются обязательным поводом для модификации терапии. При необходимости коррекции уровня иПТГ у пациентов с ХБП С5Д обновленные рекомендации KDIGO 2017 года предлагают **использовать кальцимиметики, активные метаболиты/аналоги витамина D или комбинацию кальцимиметиков с активными метаболитами/аналогами витамина D.**

В таблице 6 приведены рекомендации нескольких нефрологических профессиональных сообществ (в том числе российского) по предпочтительному диапазону уровня иПТГ у пациентов с ХБП, однако основным ориентиром остаются международные рекомендации KDIGO 2017 г.

Таблица 6. Целевые уровни паратиреоидного гормона по рекомендациям нефрологических сообществ.

Стадия ХБП	KDOQI, 2003 (США)	KDIGO, 2009 KDIGO, 2017 (международные)	Клинические рекомендации по ХБП (пересмотр от 2021 года, ассоциация нефрологов)
ХБП 3а-3б	35–70 пг/мл	Оптимальный уровень неизвестен, необходима коррекция при прогрессивном увеличении или уровне иПТГ постоянно выше нормы.	У пациентов с ХБП С3–С5 мы рекомендуем считать целевыми значения циркулирующего иПТГ, находящиеся в пределах 50%-го превышения верхней границы нормы (≈ 65 пг/мл), для оценки рисков развития клинических осложнений МКН-ХБП и планирования превентивных мероприятий.
ХБП 4	70–110 пг/мл		
ХБП 5	150–300 пг/мл		
ХБП 5Д	150–300 пг/мл	130–585 пг/мл (2–9-кратно выше верхней границы нормы).	У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить лечение при стойком 4-кратном превышении концентрации иПТГ крови верхней границы нормы ($\approx >260$ пг/мл) с целью достижения целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале 2–4-кратного превышения верхней границы нормы (≈ 130 – 260 пг/мл) и для предупреждения клинических осложнений ВГПТ и снижения риска смерти.

ХБП – хроническая болезнь почек, **МКН-ХБП** – минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек, **иПТГ** – интактный паратиреоидный гормон, **ВГПТ** – вторичный гиперпаратиреоз.

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D

К препаратам витамина D относятся нативные формы, неселективные активные метаболиты/аналоги витамина D и селективные активаторы рецептора витамина D (табл.7). В связи с тем, что для синтеза кальцитриола необходим фермент 1-альфа-гидроксилаза, уровень которого значительно уменьшается по мере прогрессирования ХБП, в качестве основных препаратов для лечения пациентов с ВГПТ при снижении фильтрационной функции почек рекомендуется использовать именно активные формы витамина D. Прямые эффекты препаратов витамина D осуществляются за счет связывания с VDR на поверхности клеток ОЩЖ, что приводит к снижению синтеза и секреции ПТГ. Непрямое влияние реализуется за счет связывания с рецепторами в ЖКТ и в костной ткани.

Таблица 7. Основные препараты витамина D для лечения вторичного гиперпаратиреоза.

Группа	Международное непатентованное название	Химическая структура
Нативные препараты витамина D	Колекальциферол Эргокальциферол*	(витамин D3) (витамин D2)
Неселективные препараты витамина D	Кальцифедиол * Кальцитриол Альфакальцидол Доксеркальциферол*	25(OH)D3 1 α ,25(OH)2D3 1 α (OH)D3 1 α (OH)D2
Селективные препараты витамина D	Парикальцитол Максакальцитол*	19-нор-1 α ,25(OH)D2 22-оха-1,25(OH)2 D3

* – препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации.

Всем пациентам с ХБП показано назначение нативных форм препарата витамина D с целью достижения и поддержания целевых уровней 25(OH)D, и, следовательно, профилактики или коррекции ВГПТ. Терапия ВГПТ с использованием нативных препаратов витамина D наиболее эффективна на ранних этапах развития ХБП для предотвращения ее прогрессирования по сравнению с преддиализной и диализной стадиями.

Достаточный уровень 25(OH)D необходим не только для реализации «классических» эффектов витамина D в виде регуляции минерализации костной ткани и активности паратиреоцитов, но и для его «неклассических» эффектов, связанных с активностью внепочечной 1-альфа-гидроксилазы. Внепочечный синтез кальцитриола происходит в макрофагах, эндотелии, предстательной железе, молочной железе, головном мозге и других тканях. Дефицит/недостаточность витамина D связан с различными метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, влиянием на онкологические

процессы и др. Таким образом, современное руководство KDIGO 2017 указывает на необходимость исходного определения уровня 25(OH)D всем пациентам со стадиями ХБП С3-С5Д, и дальнейшего восполнения дефицита/недостаточности витамина D по принципам, утвержденным для общей популяции.

Использование кальцитриола или других активных метаболитов витамина D у пациентов с ХБП С5Д и ВГПТ положительно влияет на снижение уровня иПТГ, снижает вероятность паратиреоидэктомии и улучшает морфологию костной ткани. Крупные наблюдательные исследования демонстрируют преимущества терапии препаратами витамина D при терминальных стадиях ХБП в виде снижения смертности, однако полученные результаты пока не были подтверждены в рандомизированных испытаниях. С другой стороны, терапия активными препаратами витамина D увеличивает риск гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Таким образом, нецелесообразность применения этих препаратов при отсутствии абсолютных показаний (таких как, гипокальциемия, прогрессирующее нарастание иПТГ) на ранних стадиях ХБП объясняется чрезмерным подавлением синтеза и секреции иПТГ, которое пагубно влияет на процессы костного ремоделирования, и в перспективе может привести к остеодистрофии с низким костным обменом, а, следовательно, ухудшить прогноз пациентов. Поэтому эксперты KDIGO в обновленных рекомендациях от 2017 г. предлагают максимально отсрочить применение активных метаболитов/аналогов витамина D у пациентов с ХБП С3А-5 и назначать их пациентам с ХБП С4-5 стадии с выраженной гипокальциемией и прогрессирующим гиперпаратиреозом.

Отдельной проблемой остается резистентность к препаратам витамина D, особенно среди пациентов с длительным анамнезом некомпенсированного ВГПТ. Предполагаемыми механизмами резистентности являются снижение экспрессии VDR в клетках ОЩЖ, а также неспособность комплекса кальцитриол-VDR взаимодействовать с генами-мишенями. Ключевым показателем потенциального успеха/неуспеха терапии препаратами витамина D является размер ОЩЖ. Активные метаболиты/аналоги витамина D обычно хорошо контролируют течение ВГПТ у пациентов с умеренной гиперплазией (около 1 см) и хуже — у пациентов со значимо увеличенными ОЩЖ (табл. 8).

Таблица 8. Основные препараты витамина D, доступные на территории Российской Федерации.

Действующее вещество	Механизм действия	Особенности применения	Преимущества	Недостатки
Колекальциферол	Повышение всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике, повышение реабсорбции кальция в почечных канальцах.	Рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D в соответствии с клиническими рекомендациями (при дефиците суммарная насыщающая доза — 400 000 МЕ, при недостаточности — 200 000 МЕ); поддерживающая доза — 1 000-2 000 МЕ в сутки.	Хорошая переносимость.	Потенциально — гиперкальциемия при передозировке.
Альфакальцидол	Повышение всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике, повышение реабсорбции кальция в почечных канальцах.	Гиперкальциемический эффект — через 6-8 ч, длительность приема однократной дозы) — 3-5 дней. Средняя суточная доза 0,5-2,0 мкг.	Эффективное подавление иПТГ; уменьшает выраженность остеомалации и способствует минерализации костной ткани.	При гиперплазии ОЩЖ — снижение эффективности. Гиперкальциемия, гиперфосфатемия при передозировке.
Кальцитриол	Повышение всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике, повышение реабсорбции кальция в почечных канальцах.	Гиперкальциемический эффект — через 2-6 ч, длительность (после приема однократной дозы) — до 2 дней. Средняя суточная доза 0,25-1,5 мкг.	Эффективное подавление секреции иПТГ. Уменьшает выраженность остеомалации и способствует минерализации костной ткани.	При гиперплазии ОЩЖ — снижение эффективности. Гиперкальциемия, гиперфосфатемия при передозировке.

Действующее вещество	Механизм действия	Особенности применения	Преимущества	Недостатки
Парикальцитол	Избирательно активизирует VDR в ОЩЖ без влияния на рецепторы в кишечнике, также активизирует CaSR ОЩЖ, вследствие чего уменьшает концентрацию иПТГ.	При ХБП 3–4 стадии (пероральные формы препарата) Частота приема: ежедневно или через день Стартовая доза (мкг) = Исходная концентрация иПТГ (пг/мл)/60. Максимальная доза: 32 мкг/в неделю. При ХБП5 стадии (предпочтителен прием в/в форм препарата, возможен прием пероральных форм) В/в инъекции в конце диализа 3 раза в неделю (не чаще чем через день) Стартовая доза (мкг) = Исходная концентрация иПТГ (пг/мл)/80. Максимальная доза: 40 мкг/в неделю.	Эффективное подавление иПТГ. Положительный эффект на состояние почек и костное ремоделирование.	При гиперплазии ОЩЖ – снижение эффективности. Гиперкальциемия, гиперфосфатемия при передозировке.

ХБП – хроническая болезнь почек, **иПТГ** – интактный паратиреоидный гормон, **ОЩЖ** – окопцитовидная железа, **CaSR** – кальций-чувствительный рецептор, **ME** – международные единицы.

Коррекция дефицита/ недостаточности 25(OH)D производится назначением терапии колекальциферола!

Назначение альфакальцитолола/кальцитриола/парикальцитолола не оказывает влияния на уровень 25(OH)D!

КАЛЬЦИМИМЕТИКИ

Кальцимиметики снижают уровень сывороточного кальция и иПТГ за счет повышения чувствительности CaSR на поверхности паратиреоцитов к концентрации внеклеточного кальция (табл. 9). Таким образом, сниженный уровень кальция в крови воспринимается как «нормальный», что приводит к уменьшению продукции ПТГ, и в дальнейшем к дополнительному снижению кальциемии и фосфатемии. По материалам KDIGO от 2017 г. применение препаратов этой группы оправдано при ВГПТ, резистентном к терапии витамином D, стойком повышении иПТГ на фоне нормо/гиперкальциемии и гиперфосфатемии, внесосудистой кальцификации, когда назначение аналогов/активных метаболитов витамина D не представляется возможным. При длительном течении ВГПТ возникает проблема частичной или полной резистентности к цинакальцету. Также его использование может быть ограничено выраженными дозозависимыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (в виде тошноты, рвоты, диареи), гипокальциемией, что диктует необходимость тщательно титровать дозу.

Таблица 9. Кальцимиметики.

Действующее вещество	Цинакальцет	Этелкальцетид
Механизм действия	Короткодействующий кальцимиметик, взаимодействие с трансмембранным участком CaSR на поверхности клеток ОЩЖ, усиливает передачу сигнала, снижая таким образом секрецию ПТГ.	Кальцимиметик длительного действия, взаимодействие с внеклеточным доменом CaSR, усиливает передачу сигнала, снижая таким образом секрецию ПТГ.
Особенности применения	Внутрь, начальная доза: 30 мг/сут. с последующим титрованием каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция Максимальная доза: 180 мг в сутки.	Препарат для в/в введения. Рекомендуемая начальная доза: 5 мг в виде болюсного введения 3 раза в неделю. Максимальная доза: 45 мг в неделю. Перевод с цинакальцета на этелкальцетид не следует начинать раньше, чем через 7 дней после приема последней дозы цинакальцета.

Действующее вещество	Цинакальцет	Этелкальцетид
Преимущества	Эффективное подавление иПТГ; не повышает уровень фосфора (опосредованно может способствовать снижению за счет влияния на иПТГ).	Эффективное подавление иПТГ; не повышает уровень фосфора (опосредованно может способствовать снижению за счет влияния на иПТГ).
Недостатки	Риск гипокальциемии; часто – диспепсия, дозозависимый эффект.	Риск гипокальциемии; часто – диспепсия, дозозависимый эффект. Риск развития сердечной недостаточности. Зарегистрирован только для пациентов, получающих ЗПТ ПГД.

ПТГ – паратиреоидный гормон, **CaSR** – кальций-чувствительный рецептор, **иПТГ** – интактный паратиреоидный гормон, **ЗПТ ПГД** – заместительная почечная терапия программным гемодиализом.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение ВГПТ вследствие ХБП направлено на устранение тяжелых осложнений заболевания при неэффективности медикаментозной терапии. Решение об оптимальном объеме операции должно основываться на соотношении риск/польза между предотвращением рецидива ВГПТ и развитием хронического гипопаратиреоза, адинамической костной болезни.

Среди основных показаний к паратиреоидэктомии можно выделить следующие состояния:

- устойчивые к консервативной терапии гиперкальциемия и гиперфосфатемия;
- стойкое повышение уровня иПТГ > 600–800 пг/мл в течение более чем 6 мес. несмотря на проводимую медикаментозную терапию;
- прогрессирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов;
- прогрессирующее поражение скелета, вызванное гиперпаратиреозом;
- постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с гиперфосфатемией.

Объем хирургического лечения при ВГПТ может быть различным:

- субтотальная паратиреоидэктомия;
- тотальная паратиреоидэктомия;
- тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента наименее измененной ОЩЖ в мышцу предплечья;
- тотальная паратиреоидэктомия с тимэктомией.

К неблагоприятным исходам хирургического лечения относятся персистенция (отсутствие снижения иПТГ до целевых значений) и рецидив ВГПТ после операции. Основными причинами персистенции заболевания являются как эктопированные образования ОЩЖ, так и нерадикальный объем операции. Рецидив ВГПТ в отдаленные сроки после хирургического лечения связан с продолжением диализной терапии и сохранением риска осложнений МКН-ХБП.

К частому осложнению паратиреоидэктомии относится синдром «голодных» костей (встречающийся у около 25% пациентов), характеризующийся гипокальциемией, а также снижением уровня фосфатов и магния за счет активного включения этих микроэлементов в формирующуюся костную ткань. Наиболее часто выраженная гипокальциемия отмечается после тотальной паратиреоидэктомии, однако, она может возникнуть и после субтотальных вмешательств. Факторы риска синдрома «голодных» костей включают возраст моложе 45 лет, а также значимое повышение уровня ЩФ до операции.

Необходимым компонентом ведения больных после паратиреоидэктомии является регулярный контроль уровня электролитов (в первую очередь, кальция) и восполнение их дефицита. В раннем послеоперационном периоде может потребоваться парентеральное введение препаратов кальция (предпочтительно глюконата кальция) с последующим переводом на пероральные соли. Для достижения оптимальной эффективности терапии необходимо одновременное назначение солей кальция с препаратами активных форм витамина D. После коррекции гипокальциемии доза препаратов активной формы витамина D может быть снижена. При низких, нецелевых уровнях иПТГ (в случае развития хронического послеоперационного гипопаратиреоза) полная отмена препаратов активной формы витамина D для профилактики низкого костного обмена не оправдана, так как их применение остается фактором, способствующим ремоделированию кости при адинамических состояниях.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Успешная трансплантация почки сопровождается значимыми изменениями минерального обмена. Сохраняющийся высокий уровень ФРФ-23 и иПТГ после трансплантации оказывают действие на функционирующую почку, что увеличивает секрецию фосфатов с мочой, и как следствие, может развиваться гипо-

фосфатемия. Постепенно уровень ФРФ-23 снижается, а концентрации кальцитриола и кальция сыворотки крови наоборот увеличиваются. Гиперкальциемия в первые 6-12 месяцев после трансплантации считается обычным явлением и связана прежде всего с повышенным уровнем иПТГ и временной резистентности органов-мишеней к его действию. Частота посттрансплантационной гиперкальциемии в течение 1 года составляет около 11–31% (хотя в некоторых исследованиях достигает более чем 50%). Тяжелая гиперкальциемия ассоциирована с острым повреждением аллотрансплантата вследствие сокращения объема и уменьшения перфузии органа.

Снижение уровня иПТГ, как правило, происходит в течение первого года, хотя у ряда пациентов с ВГПТ он может оставаться стойко повышенным, что будет свидетельствовать в пользу развития ТГПТ. Факторами риска посттрансплантационного гиперпаратиреоза являются высокие уровни иПТГ и кальция до трансплантации, продолжительное время, проведенное на диализе перед трансплантацией, и узловатая гиперплазия ОЩЖ. Основным методом лечения ТГПТ — хирургический.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с трансплантированными почками. Риск переломов после трансплантации почки также остается высоким. По результатам костных биопсий у таких пациентов чаще наблюдается низкий костный метаболизм. Патологические изменения в костях при этом связаны как с ВГПТ, так и с необходимостью приема кортикостероидов и иммуносупрессантов.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ТЕРАПИИ ВГПТ ВСЛЕДСТВИЕ ХБП

- ✓ Всем пациентам с ВГПТ вследствие ХБП необходим персонализированный подход!
- ✓ Необходима оценка модифицируемых факторов, таких как гиперфосфатемия, гипокальциемия, высокое потребление фосфатов с пищей и дефицит витамина D с решением вопроса об их возможной коррекции.
- ✓ Компенсация недостаточности/дефицита 25(OH)D проводится вне зависимости от стадии ХБП.
- ✓ Назначение активных метаболитов/аналогов витамина D при ХБП С4–5 оправдано у пациентов с тяжелым и прогрессирующим гиперпаратиреозом.
- ✓ Назначение кальцимитетиков проводится только пациентам, находящимся на диализе.
- ✓ Необходима регулярная и комплексная оценка адекватности текущей терапии (ФСП, препараты витамина D, кальцимитетики). Изменение в режиме приема любого из этих препаратов может влиять на течение МКН-ХБП в целом, поэтому необходимо убедиться, что все «переменные» оцениваются вместе.
- ✓ Необходимо рассмотреть возможность проведения паратиреоидэктомии при отсутствии ответа на медикаментозную терапию.

ОНЛАЙН-КАЛЬКУЛЯТОРЫ

- ▶ Проба Реберга-Тареева:
<https://medlabdiag.ru/calculators/gfr/>
- ▶ Расчет СКФ по СКД-EPI:
<http://www.nkdep.nih.gov/>, <http://www.mdrd.com/> и др.
- ▶ Расчет альбумин-скорректированного кальция:
<https://www.endocrincentr.ru/raschet-koncentracii-kalciya>

Таблица 10.
Алгоритм коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек.

Кальциемия, фосфатемия	ИПТГ в норме	ИПТГ > целевого значения
$Ca_{\text{скорр.}}/Ca^{++} < N$ P в N	Препараты кальция. Минимальные дозы витамина D.	Препараты кальция. Препараты витамина D.
$Ca_{\text{скорр.}}/Ca^{++} < N$ P > N	Гипофосфатная диета. ФСП (предпочтительно Ca-содержащие).	
$Ca_{\text{скорр.}}/Ca^{++} = N$ P = N	Наблюдение.	Препараты витамина D. Возможны кальцимитетики у пациентов на диализе.
$Ca_{\text{скорр.}}/Ca^{++} = N$ P > N	Гипофосфатная диета (не Ca)	Гипофосфатная диета ФСП (не Ca). Коррекция дозы препаратов витамина D или их полная отмена! Возможны кальцимитетики.
$Ca_{\text{скорр.}}/Ca^{++} > N$ P > N	Коррекция дозы препаратов витамина D или их полная отмена! Гипофосфатная диета ФСП (не Ca). Кальцимитетики (ИПТГ не ниже нормы).	Коррекция дозы препаратов витамина D или их полная отмена! Гипофосфатная диета ФСП (не Ca). Кальцимитетики или ПТЭ.

ИПТГ – интактный паратиреоидный гормон, **Ca_{скорр.}** – альбумин-скорректированный кальций, **Ca⁺⁺** – ионизированный кальций, **P** – фосфор, **ФСП** – фосфат-связывающие препараты, **ПТЭ** – паратиреоидэктомия, **N** – нормальный диапазон.

Таблица 11.
Содержание фосфора в продуктах питания.

Название продукта	Количество фосфора в 100 г продукта (мг)
ХЛЕБ И МУЧНЫЕ, ЗЕРНОВЫЕ ПРОДУКТЫ	
Отруби пшеничные	1 200
Проросшая пшеница	1 100
Овсяные хлопья (геркулес)	363
Крупа ячневая	343
Крупа перловая	323
Гречневая крупа (ядрица)	298
Рис (полированный)	220
Хлеб ржаной зерновой	200
Хлеб пшеничный	90
ОРЕХИ И СЕМЕНА	
Семена кунжута	720
Семечки подсолнечные	620
Орехи кешью	560
Фисташки	500
Миндаль сладкий	455
Грецкие орехи	410
Арахис	370
МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ	
Сыр плавленый	945
Сыр «Российский»	544
Творог нежирный	224
Сырки творожные	200
Молоко пастеризованное	91

Название продукта	Количество фосфора в 100 г продукта (мг)
МЯСНЫЕ ПРОДУКТЫ	
Баранина (кострец, рулька)	215
Индейка	200
Курица отварная	180
Свинина (филе)	175
Говядина (вырезка)	155
ЯЙЦА, ЖИРЫ	
Желток яичный	590
Яйцо куриное целиком	215
Майонез	50
Масло сливочное несоленое	20
РЫБА И МОРЕПРОДУКТЫ	
Сардины в масле	430
Сельдь соленая	340
Лосось	265
Печень трески	230
Окунь морской	213
Треска	185
Горбуша	147
Сом	100
ОВОЩИ	
Фасоль сушеная	540
Чеснок	140
Зеленый горошек	122
Петрушка (листья)	95
Щавель	90

Название продукта	Количество фосфора в 100 г продукта (мг)
Цветная капуста	51
Свекла	40
Морковь	35
Капуста белокочанная	31
Лук зеленый	26
Помидоры	25
Огурцы грунтовые	25
ГРИБЫ	
Грибы белые сушеные	606
Подберезовики, маслята, моховики, боровики	115
Грибы белые свежие	68
Опята свежие	45
ФРУКТЫ	
Клубника (земляника)	300
Крыжовник	300
Плод шиповника	155
Авокадо	40
Черная смородина	40
Яблоко	30
Персики	25
Апельсин	25
Виноград	20
Шиповник сушеный	20
Вишня, слива, абрикос	20
Груша	15

Рисунок 6.
Рекомендации по титрации дозы цинакальцета.

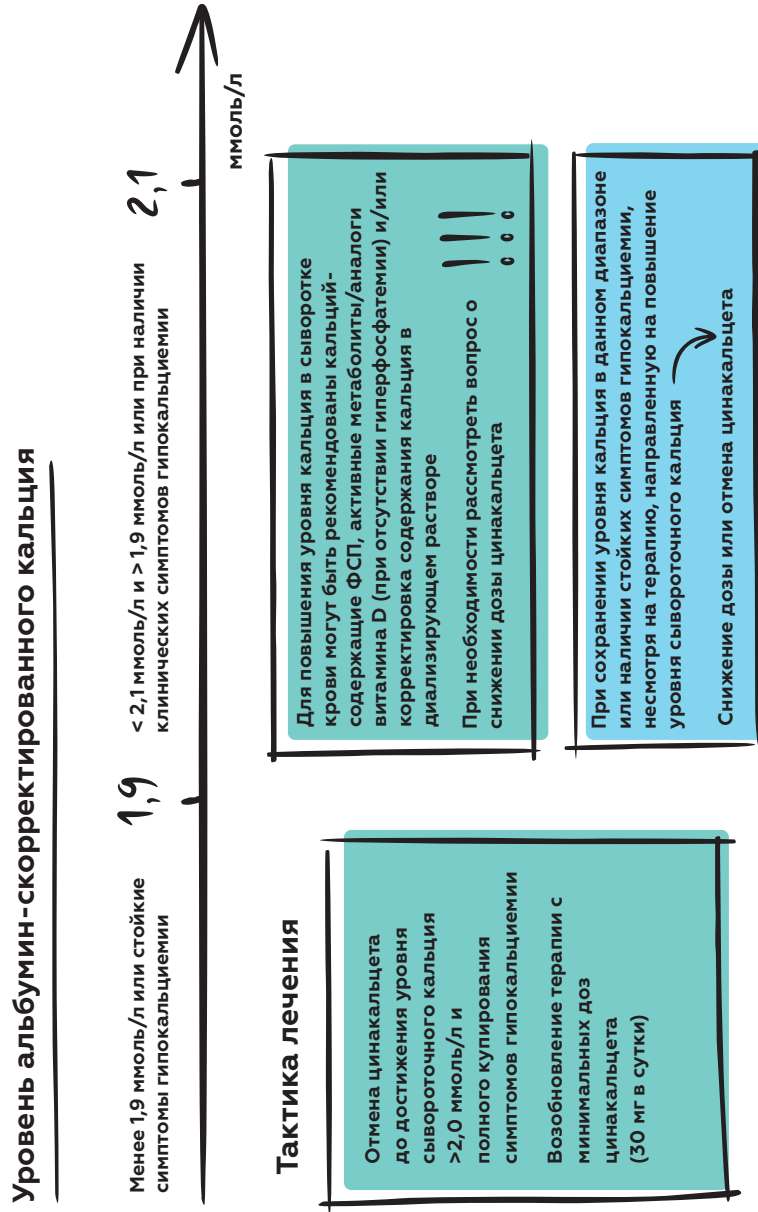


Таблица 12.
Рекомендации по титрации дозы этелкальцетида.

Уровни альбумин-скорректированного кальция	Рекомендации
<2,07 ммоль/л и \geq 1,88 ммоль/л при наличии симптомов гипокальциемии	<p>Для повышения уровня кальция в сыворотке крови могут быть рекомендованы Са-содержащие ФСП, активные метаболиты/аналоги витамина D (при отсутствии гиперфосфатемии) и/или коррективка содержания кальция в диализирующем растворе.</p> <p>При необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы этелкальцетида.</p>
< 1,88 ммоль/л	<p>Отмена этелкальцетида до достижения концентрации альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови > 2,08 ммоль/л и разрешения симптомов гипокальциемии.</p> <p>При наличии клинических показаний: начать прием или увеличить дозу Са-содержащих ФСП, активных метаболитов/аналогов витамина D (при отсутствии гиперфосфатемии), увеличить концентрацию кальция в диализате.</p> <p>Повторно назначить этелкальцетид в дозе на 5 мг ниже последней введенной дозы.</p> <p>Если последняя введенная доза составляла 2,5 мг или 5 мг, то лечение следует возобновлять с дозы 2,5 мг после восстановления уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови до концентрации \geq 2,08 ммоль/л и разрешения симптомов гипокальциемии.</p>

Са – кальций, ФСП – фосфат-связывающие препараты.

Таблица 13.
Рекомендации по титрации дозы парикальцитола.

ХБП 3-4 стадии (пероральные формы препарата)	
Частота приема: ежедневно или через день	
При уровне иПТГ < 500 пг/л стартовая недельная доза парикальцитола составит 3-7 мкг	
При уровне иПТГ > 500 пг/л стартовая недельная доза парикальцитола составит 12-14 мкг	
ХБПС5 (при ХБП С5Д — предпочтителен прием в/в форм препарата, возможен прием пероральных форм)	
В/в формы — 3 раза в неделю, в конце процедуры гемодиализа	
Для пероральных форм — предпочтительно 3 раза в неделю, 1 раз в 2 дня	
Стартовая доза (мкг) = Исходная концентрация иПТГ (пг/мл)/80	
Последующая титрация дозы в зависимости от динамики иПТГ	
Уровень иПТГ	Доза парикальцитола
Тот же или увеличивается	Увеличить на 2-4 мкг
Снизился на 30%	Увеличить на 2-4 мкг
Снизился на >30% но <60%	Не менять
Снизился на >60%	Снизить на 2-4 мкг
<150	Снизить на 2-4 мкг
В 1,5-3 раза выше ВГН	Не менять

ХБП – хроническая болезнь почек, **ВГН** – верхняя граница референсного диапазона, **иПТГ** – интактный паратиреоидный гормон.

ЧЕК-ЛИСТ ПАЦИЕНТА С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ*

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ										
ДАТА										
иПТГ										
Кальций общий										
Кальций ион.										
Альбумин										
Альбумин-скорр. кальций										
Фосфор										
Щелочная фосфатаза										
Креатинин										
pСкФ по EPI										
25(OH)витамин D										
Иное:										

* внесите результаты анализов и дозы препаратов и покажите их своему лечащему врачу для отслеживания динамики основных показателей.

ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ										
ДАТА										
Колекальциферол										
Альфакальцидол										
Кальцитриол										
Парикальцитол										
Карбонат кальция										
Ацетат кальция										
Севеламер										
Цинакальцет										
Этелкальцитид										
Иное:										

* внесите результаты анализов и дозы препаратов и покажите их своему лечащему врачу для отслеживания динамики основных показателей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Первичный гиперпаратиреоз», 2020 год, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциации эндокринных хирургов.
2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Дегтярев М.В., Егшатын Л.В., Румянцев П.О., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Маркина Н.В., Крюкова И.В., Каронова Т.Л., Лукьянов С.В., Слепцов И.В., Чагай Н.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):94-124. <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
3. Клинические рекомендации «Гипопаратиреоз у взрослых», 2021 год, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциации эндокринных хирургов, Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи».
4. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Мирная С.С., Ким И.В., Кузнецов Н.С., Андреева Е.Н., Каронова Т.Л., Крюкова И.В., Мудунов А.М., Слепцов И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):68-83. <https://doi.org/10.14341/probl12800>.
5. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП) у взрослых, 2021 год, Ассоциация нефрологов.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 г. Сахарный диабет 2021;Т 24, №3, С.204-221. doi <https://doi.org/10.14341/dm12759>.
7. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (2010 г.). Нефрология и диализ. 2011. № 1. С. 33–51.
8. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Национальные рекомендации, подготовленные комитетом экспертов Научного общества нефрологов России (НОНП), 2015 г. Интернет-ресурс: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/>.
9. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Дзгоева Ф.Х., Мартынов С.А., Шацкая О.А., Маганева И.С., Володичева В.Л. Современные диетические рекомендации для пациентов с эндокринной патологией и хронической болезнью почек /ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России под ред. Дедова И.И., ООО «Пре100 принт» – М.; 2019. – 48 с. (ил.).
10. Мокрышева Н.Г., Егшатын Л.В. Монография. «Минерально-костный обмен при хронической болезни почек». ISBN: 978-5-907098-42-8, 424 страниц, 2020 г.
11. Кучер А. Г., Каюков И. Г., Есаян Е. М., Ермаков Ю. А. Настольная книга по питанию для больных с хронической почечной недостаточностью. Знание. ISBN: 5732007326. 2004 г.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / Am. J. Kidney Dis. 2003. 42. 1-201.
13. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;(113):S1-S130.
14. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. <http://kdigo.org/home/guidelines/ckdmbdupdate>.
15. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes mellitus management in chronic kidney disease. Kidney International 2020; 98:S1-S115. doi:10.1016/J.KINT.2020.06.019.
16. Goldsmith D., Covic A., Fouque D. et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement // NDT Advance Access published September 9, 2010, doi: 10.1093/ndt/gfq513.
17. Arsh Jain, Shelly Bhayana, Meghan Vlasschaert, Andrew House. A formula to predict corrected calcium in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008, Vol 23, Number 9, <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/23/9/2884>.
18. Sejka D., Kodras K., Bader T. Treatment of haemodialysis-associated adynamic bone disease with Teriparatide (PTH 1-34): a pilot study // Kidney Blood Press Res. — 2010. — Vol. 33(3). — P.221-226.
19. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012; 367:2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa1205624.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ВТОРИЧНОМУ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗУ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Еремкина А.К., Шамхалова М.Ш., Ковалева Е.В., Бибик Е.Е., Горбачева А.М.,
Маганева И.С., Абойшева Е.А., Карасева Е.В., Фадеева М.И.

ЭНЦ | ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии»
Минздрава России

ISBN 978-5-6046366-4-0



9 785604 636640

📍 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

☎ +7 (495) 500-00-90

🌐 www.endocrincentr.ru

