

Егшатын Лилит Ваниковна

Эффективность терапевтического и хирургического  
лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов,  
получающих заместительную почечную терапию  
программным гемодиализом

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2012 год

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении  
Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации  
(директор академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Научный руководитель: Рожинская Людмила Яковлевна  
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: Кузнецов Николай Сергеевич  
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Шамхалова Минара Шамхаловна  
доктор медицинских наук

Бондаренко Владимир Олегович,  
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова

Защита состоится «20» июня 2012г., в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ по адресу: г. Москва, ул. Дм. Ульянова дом 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Автореферат разослан «18» мая 2012г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Значительный прогресс современной медицины, в частности, успехи в развитии экстракорпорального очищения крови - заместительной почечной терапии (ЗПТ) и аллотрансплантации почки, находят отражение в неуклонном приросте количества пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) и в увеличении продолжительности их жизни. Ежегодный прирост числа пациентов на ЗПТ в России превышает среднемировые темпы [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2011].

При ХБП уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, снижение всасывания кальция и увеличение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ). ПТГ, выделяясь в супрафизиологических концентрациях, способствует развитию почечной остеодистрофии, «уремического сердца», внескелетной кальцификации, артериальной гипертензии, ускорению развития атеросклероза, генерализованной васкулопатии, энцефалопатии; влияет на гемопоэз; нарушает секрецию инсулина и т.д. [Wu–Wong J., 2006, Levin A, 2007].

Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при ХБП 5 ст. в 90-е годы XX века составляла 43-90%, по последним данным – 20-67% [Akizawa T., 1993, Salem M., 1997, K/DOQI, 2003, Levin A., 2007]. Клинические проявления ВГПТ характеризуются такими экстраренальными осложнениями как почечная остеодистрофия и внескелетная кальцификация [Block G., 2004]. Кардиоваскулярные заболевания и поражение костей у пациентов с ХБП взаимосвязаны, и их сосуществование представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов [Gal-Moscovici A., 2005, Block G., 2007].

В последние десятилетия во многом расширились представления о механизмах и факторах риска ВГПТ, непрерывно совершенствуются методы лечения и профилактики, главными направлениями которых являются воздействия на различные звенья патогенеза. У многих пациентов ВГПТ удается контролировать диетическими ограничениями по содержанию фосфора и стандартной фармакотерапией. Однако при гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ) с узловой трансформацией и моноклональным ростом эти меры не могут замедлить прогрессирование ВГПТ, что ведет к формированию когорты пациентов, резистентных к консервативной терапии.

Необходимость в паратиреоидэктомии (ПТЭ) возникает у 0,3-40% гемодиализных (ГД) пациентов в зависимости от длительности уремии [Yeong-Hau H., 2005, Gourgiotis S., 2006]. ПТЭ является эффективным методом лечения тяжелого ВГПТ, однако имеет 3 - 4% осложнений и в 10 - 83% случаев ВГПТ рецидивирует [Nada R. 2008, Mircescu G., 2010]. Также остается много нерешенных вопросов в отношении показаний и противопоказаний, выбора объема хирургического вмешательства и послеоперационного ведения пациентов.

До настоящего времени выбор метода дооперационной топической диагностики ОЩЖ остается вопросом дебатов. По литературным данным, чувствительность сцинтиграфии и ультразвукового исследования (УЗИ) значительно варьирует [Sun Y., 2009, Vulpio C., 2010].

После открытия кальций - чувствительного рецептора, был создан новый класс препаратов для лечения ВГПТ - кальцимитетиков [Nemeth E., 2004]. С внедрением цинакалцета в клиническую практику стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения ПТЭ [Cunningham J., 2005]. Однако данных об эффективности кальцимитетиков в обычной клинической практике недостаточно, особенно у пациентов, имеющих показания к паратиреоидэктомии.

### **Цель исследования**

Выработать оптимальный алгоритм диагностики и изучить эффективность терапевтических и хирургических методов лечения вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к терапии активными метаболитами витамина D, у пациентов с ХБП 5 ст., получающих лечение программным гемодиализом.

### **Задачи исследования**

1. Представить клиничко - лабораторно - инструментальные характеристики гемодиализных пациентов с ВГПТ, рефрактерных к терапии активными метаболитами витамина D.
2. Оценить чувствительность и специфичность, обосновать рациональную последовательность применения УЗИ и сцинтиграфии в визуализации околощитовидных желез у гемодиализных пациентов с тяжелым течением ВГПТ.
3. Определить причины, приводящие к рецидиву ВГПТ, провести анализ безрецидивной выживаемости после проведения паратиреоидэктомии; изучить гистологические особенности удаленных околощитовидных желез.
4. Оценить целесообразность определения интраоперационного уровня иПТГ. Изучить особенности пред- и послеоперационного ведения пациентов.
5. Исследовать динамику биохимических показателей фосфорно-кальциевого, липидного обмена; кальций - регулирующих гормонов; костных проявлений ВГПТ на фоне лечения цинакалцетом и после проведения паратиреоидэктомии.
6. Определить оптимальные дозы цинакалцета, его эффективность, влияние на объем ОЩЖ и безопасность для коррекции ВГПТ у гемодиализных пациентов.

### **Научная новизна**

Определена чувствительность и специфичность УЗИ и сцинтиграфии в визуализации околощитовидных желез перед первичным хирургическим вмешательством, у пациентов на гемодиализе с тяжелым течением ВГПТ.

Впервые проведен анализ безрецидивной выживаемости и причин, приводящих к рецидиву ВГПТ после проведения паратиреоидэктомии. Разработаны подходы ведения пациентов в послеоперационном периоде.

На основании системного подхода с использованием современных методов исследования изучена эффективность и безопасность цинакалцета в коррекции биохимических показателей фосфорно - кальциевого, липидного обмена; кальций - регулирующих гормонов; костных проявлений заболевания в сравнении с ПТЭ, у гемодиализных пациентов с ВГПТ, рефрактерных к терапии активными метаболитами витамина D. Оценена возможность предотвращения прогрессирования уже существующей гиперплазии околощитовидных желез на фоне лечения цинакалцетом.

### **Практическая значимость**

Доказана целесообразность применения дооперационного УЗИ, как базового метода в визуализации околощитовидных желез перед первичным хирургическим вмешательством у пациентов с ХБП 5 ст. на гемодиализе с тяжелым течением ВГПТ.

Разработан алгоритм диагностики и лечения ВГПТ, рефрактерного к терапии активными метаболитами витамина D.

Полученные результаты позволяют выявить факторы, определяющие прогноз течения ВГПТ после паратиреоидэктомии. На основании этих данных выделены критерии формирования группы пациентов с высоким риском рецидива после хирургического лечения для своевременного назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Продемонстрирована эффективность применения цинакалцета для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у гемодиализных пациентов с ВГПТ в условиях реальной клинической практики, применение, которого позволит снизить количество ПТЭ.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. УЗИ может быть использовано как базовый, а сцинтиграфия - дополнительный метод топической диагностики ОЩЖ перед первичным хирургическим вмешательством.
2. Высокий процент рецидива ВГПТ после проведения ПТЭ чаще всего обусловлен недостаточным объемом оперативного вмешательства и особенностями морфологической структуры удаленных околощитовидных желез.
3. Лечение цинакалцетом высокоэффективно в подавляющем большинстве случаев ВГПТ, резистентного к активным метаболитам витамина D (особенно при умеренном течении заболевания) и не сопровождается высоким риском осложнений.

**Личный вклад соискателя** выражается в планировании и реализации всех этапов работы: наборе исследовательского материала, разработке и выполнении плана исследований, диагностике заболевания, назначении и динамическом контроле проводимой терапии, послеоперационном ведении пациентов, оформлении необходимой документации. Автор лично выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

### **Реализация результатов работы**

Основные положения работы внедрены в лечебную практику ФГБУ ЭНЦ. Полученные результаты работы используются в курсе лекций и практических занятий ФГБУ ЭНЦ.

### **Апробация работы и публикации**

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ ЭНЦ 29.11.2011г. Основные положения диссертации представлены на международном научном форуме «Патология ОЦЖ: современные принципы диагностики и лечения» (Санкт – Петербург, 2010г), на научном форуме нефрологов «Комплексное лечение ХПН» (Санкт – Петербург, 2010г), на заседании Московской городской ассоциации эндокринологов (Москва, 2011г), на Европейском конгрессе «ЕССЕО11-IOF» (Валенсия, 2011г), на научном форуме нефрологов «Паратиреоидэктомия – за и против» (Москва, 2012г).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 3 - в журнале, рецензируемом в ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, клинических примеров, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа изложена на 233 страницах, содержит 68 таблиц, 15 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 28 отечественных и 573 зарубежных источников.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 131 пациента с ХБП 5 ст., находившихся на лечении программным гемодиализом. Все пациенты получали ЗПТ на аппаратах «искусственная почка» фирм Fresenius, Integra, Cobe, Innova в ФГБУ ЭНЦ, в специализированных нефрологических стационарах и диализных центрах Москвы и Московской области.

У 35 пациентов с ВГПТ с показаниями к паратиреоидэктомии проведена оценка чувствительности и специфичности дооперационных методов диагностики - УЗИ и сцинтиграфии в визуализации околощитовидных желез.

Ретроспективно проанализированы данные 59 ГД пациентов, оперированных по поводу ВГПТ с 2002 до 2009г. Срок наблюдения составил от 1 до 7 лет. Проанализированы результаты хирургического лечения, проведен анализ безрецидивной выживаемости и причин, приводящих к рецидиву ВГПТ после проведения ПТЭ.

Проспективно проведено обследование и лечение 72 пациентов с ВГПТ, рефрактерных к терапии активными метаболитами витамина D. Пациенты были разделены на 2 группы: 46 пациентов получали лечение цинакалцетом (длительность наблюдения 6 месяцев), 26 – подверглись ПТЭ (длительность наблюдения 12 месяцев). Пациенты с тяжелым течением ВГПТ и показаниями к ПТЭ составили группу Цинакалцета I (n=29) и группу ПТЭ, (n=26).

Пациенты с умеренно выраженным ВГПТ без абсолютных показаний к ПТЭ - группу Цинакалцета II (n=17). Обследование пациентов проводили ежемесячно.

Таблица 1. Критерии ремиссии и рецидива ВГПТ после проведения ПТЭ

<p><u>Критерии ремиссии:</u>  <b>Основные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• иПТГ &lt; 300 пг/мл (KDOQI 2003)</li> <li>• [Ca]*[P] &lt; 4,4 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (KDOQI 2003)</li> <li>• Са<sub>общ</sub> &lt; 2,4 ммоль/л, Р &lt; 1,78 ммоль/л</li> <li>• Отсутствие гиперплазии ОЦЖ</li> </ul> <p><u>Дополнительные:</u>          Уменьшение жалоб, улучшение самочувствия;          Снижение маркеров костного метаболизма;          повышение 25(ОН)D; положительная          динамика МПК, рентген семиотики кистей</p>	<p><u>Критерии рецидива:</u>  <b>Основные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• иПТГ &gt; 300 пг/мл (KDOQI 2003) с тенденцией к повышению <b>или</b> &gt; 585 пг/мл (KDIGO 2009)</li> <li>• Са<sub>общ</sub> &lt; 2,15 ммоль/л - «ложный»</li> <li>• Са<sub>общ</sub> &gt; 2,15 (&gt; 2,5) ммоль/л - «истинный» рецидив</li> </ul> <p><u>Дополнительные:</u>          Возобновление жалоб;          Наличие гиперплазии ОЦЖ</p>
---	---

Таблица 2. Критерии формулировки тяжести ВГПТ\*

параметр	легкий	умеренный	тяжелый
ПТГ, пг/мл (условно)	300 - 600	600 - 1000	более 1000
Са общ, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	гипо- или нормокальциемия	нормо- или гиперкальциемия	нормо- или гиперкальциемия
Р, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	нормо- или гиперфосфатемия	нормо- или гиперфосфатемия	гиперфосфатемия
[Ca]*[P], ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	< 4,4	4,4-5,5	>5,5
Кожный зуд	отсутствие/легкий	легкий	мучительный
Переломы костей/разрыв связок, сухожилий	нет	нет	наличие
Минеральная плотность костей	Норма/начальная остеопения	остеопения или начальный остеопороз	остеопороз
Внескел. кальцификация	отсутствие	отсутствие/наличие	наличие
Кальцифилаксия	отсутствие	отсутствие	наличие
Гиперплазия ОЦЖ (условно)	отсутствие	наличие	всех четырех
Резистентность к активным метаболитам витамина D	отсутствие	отсутствие/наличие	наличие

\*Примечание: Степень тяжести определяется при наличии 3-х и более признаков.

### **Причины и пациенты, исключенные из исследования**

Из группы Цинакалцета исключены 5 (12,5%) пациентов: 3 - непереносимость препарата; 1 - проведена ПТЭ, 1 - не имел возможность динамического наблюдения в ЭНЦ. Из группы ПТЭ исключен 1 пациент с выраженной персистенцией ВГПТ (иПТГ 4212,4 пг/мл). У 2-х пациентов не прошел 12-ти месячный период наблюдения.

### **Лабораторные исследования**

Лабораторные показатели, использованные в ретроспективной части работы, взяты из баз данных диализных центров Москвы и Московской области.

В проспективной части исследования проводилось **биохимическое исследование крови** с определением уровня альбумина, общего кальция ( $Ca_{\text{общ}}$ ), ионизированного кальция ( $Ca^{++}$ ), неорганического фосфата (P), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ.

Исследование **25-гидроксивитамина D** (25-(ОН)D) иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Liaison (Италия) и активности **иПТГ** электрохемилюминесцентным методом «ECLIA» на автоматическом анализаторе Elecsys (Roche) проводилось на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ. Для оценки **костного метаболизма** исследованы: общая щелочная фосфатаза (ЩФ) на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Roche) на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ; остеокальцин (ОК) и бета-изомер карбокситерминального телопептида молекулы коллагена 1 типа (СТх) в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 (Roche) на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ.

### **Инструментальные исследования**

**УЗИ ОЩЖ** проводилось в отделении функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ на аппарате Voluson E8 Expert с возможностью цветового доплеровского картирования в стандартном положении пациента лежа одним и тем же специалистом ФГБУ ЭНЦ.

**Сцинтиграфия шеи и средостения** проводилась в радионуклидном диагностическом отделении Первого МГМУ им И.М. Сеченова одноиндикаторным методом после внутривенного введения 500 МБк РФП  $^{99m}Tc$ -МИБИ.

**Рентгеновская денситометрия** методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy «GE Lunar» и **рентгенологическое исследование** кистей проводились в отделении рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ ЭНЦ. Остеопороз (ОП) ( $-2,5$  SD и ниже) и остеопению (между  $-1$  и  $-2,5$  SD) диагностировали, используя рекомендации ВОЗ. Для оценки МПК у женщин в постменопаузальном периоде, мужчин старше 50 лет использовался T-критерий; у женщин до менопаузы и мужчин до 50 лет - Z-критерий. Динамика оценивалась по абсолютным значениям МПК.

### **Лечебные воздействия**

#### **Паратиреоидэктомия**

Большинству пациентам при выявлении четырех гиперплазированных ОЩЖ по данным дооперационного УЗИ и ревизии во время операции мест нормального расположения и



областей возможной эктопии, выполнялась тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией (АТ). Пациенты, которые не планировали трансплантацию почки, подверглись тотальной ПТЭ без АТ. При обнаружении менее 4-х ОЩЖ, выполнялась ПТЭ с удалением всех обнаруживаемых желез. ПТЭ выполнена одной бригадой хирургов в ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. д.м.н., проф. Кузнецов Н.С.). Гистологическое исследование ОЩЖ проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ ЭНЦ.

#### **Консервативная терапия цинакалцетом**

Начальная доза препарата составила 30 мг, максимальная – 180 мг в день, титрация осуществлялось ежемесячно под контролем скорректированного  $Ca_{\text{общ}}$  и иПТГ.

**Статистический анализ** проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc.США, версия 6.0). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [25, 75] и диапазон мин-макс. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона, Фридмана, Шеффе, Тьюки в зависимости от вида распределения и связанности групп. Для изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Гомогенность дисперсий была проверен в тесте Левена. Для цензурированных данных использовалась регрессионная модель Кокса. Для оценки ремиссии и рецидива ВГПТ после ПТЭ был применен анализ выживаемости и вычислены проценти́ли безрецидивной выживаемости. Статистически значимыми считались значения критериев и коэффициентов, соответствующие  $p < 0.05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика всех обследованных пациентов, n=131**

Пациенты до лечения находились преимущественно в трудоспособном возрасте ( $45,2 \pm 13,3$  лет), 61,8% женщин, 38,2% мужчин; средняя продолжительность лечения ГД составила 7,0 лет, [4,0; 9,0]. У 25,2% пациентов диагностированы костно-суставные проявления ВГПТ, у 3,1% - синдром Сагликера.

### **Пациенты ретроспективной группы, n=59**

Средний возраст пациентов составил  $43,6 \pm 12,4$  лет, 61% женщин, 39% мужчин, средняя продолжительность лечения ГД составила 6,9 лет, [4,0; 9,0]. ВГПТ был диагностирован на основании уровней иПТГ 2020,6 пг/мл [333,4; 5000];  $Ca_{\text{общ}}$  2,7 ммоль/л [2,07; 3,44];  $[Ca]^{*}[P]$  6,0 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> [2,8; 10]; ЩФ 649 МЕд/л [152; 2819].

### **Пациенты проспективной группы, n=72**

На момент включения в исследование, 58,3% пациентов получали лечение альфакальцидолом (АК) в средней дозе 4,1 мкг [2,25; 6,0] в неделю, без существенного

эффекта. Пациенты в подгруппах были сопоставимы по возрасту, отличались по половому признаку и длительности гемодиализа (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика пациентов проспективной группы в подгруппах

Жалобы	Цинакалцет II (n=17)	Цинакалцет I (n=29)	ПТЭ (n=26)	p
Возраст, лет	47,7 ± 14,0	48,86 ± 13,9	45,4 ± 12,3	0,7103
Пол, муж/жен	12/5	11/18	4/22	<b>0,0013</b>
Длительность ГД, лет	5,9 (1–16)	6,5 (2–12)	8,8 (1–17)	<b>0,0498</b>

### Клинико-лабораторные характеристики пациентов

Основными жалобами пациентов были: боли в костях и суставах (95,8%), мышечная слабость (94,4%), кожный зуд (72,2%), боли в области сердца (29,2%), пальпируемые подкожные (п/к) уплотнения (15,3%), изменение походки по типу «утиной» (13,9%). Клинические проявления в подгруппах представлены в таблице 4.

Таблица 4. Клинические проявления ВГПТ в подгруппах

Жалобы	Цинакалцет II (n=17)	Цинакалцет I (n=29)	ПТЭ (n=26)
Оссальгия/артральгия	88,2% (n=15)	96,6% (n=28)	100% (n=26)
мышечная слабость	76,5% (n=13)	100% (n=29)	100% (n=26)
кожный зуд	76,5% (n=13)	69% (n=20)	73% (n=19)
боли в области сердца	11,8% (n=2)	27,6% (n=8)	42% (n=11)
п/к уплотнения	17,7% (n=3)	13,8% (n=4)	15,4% (n=4)
«утиная» походка	5,9% (n=1)	10,3% (n=3)	23% (n=6)

Сравнительный анализ показал, что пациенты с тяжелым течением ВГПТ в целом сопоставимы, отличались лишь по уровню ЩФ и длительности ГД. При сравнении подгрупп Цинакалцета между собой выявлено, что у пациентов с показаниями к паратиреоидэктомии достоверно выше уровни иПТГ, ЩФ и СТх по сравнению с пациентами без абсолютных показаний к ПТЭ (таблицы 5).

Таблица 5. Характеристики пациентов с показаниями к паратиреоидэктомии

Параметр	ПТЭ (n = 26)	Цинакалцет I (n = 29)	Цинакалцет II (n = 17)	P <sup>1*</sup>	P <sup>2*</sup>
Возраст, лет	45,4 [33,0; 55,0]	48,86 [39,0; 60,0]	47,7 [42,0; 54]	0,3623	0,6243
Длит. ГД, лет	8,8 [6,0; 11,0]	6,5 [4,0; 9,0]	5,9 [3,0; 7,0]	<b>0,0404</b>	0,2036
Са <sub>общ</sub> , ммоль/л	2,7 [2,6; 2,78]	2,6 [2,5; 2,75]	2,7 [2,4; 2,64]	0,2414	0,3506
P, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,5]	2,2 [1,93; 2,5]	1,93 [1,63; 2,3]	0,7024	0,0685
[Ca] <sup>2+</sup> [P] <sub>св</sub> , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	5,9 [5,27; 6,75]	5,8 [5,1-6,7]	5,1 [4,2; 6,24]	0,7351	0,1484
ЩФ, МЕд/л	1367 [471,3; 1994]	390,5 [223,5; 613]	168 [151,5; 342,4]	<b>0,00003</b>	<b>0,0093</b>
иПТГ, пг/мл	2229 [1207; 2839]	1676 [1208; 1953]	727 [568; 892,8]	0,0505	<b>0,00002</b>
СТх, нг/мл	4,8 [4,23; 6,0]	4,7 [3,17; 6,0], n=19	3,1 [2,1; 3,1], n=6	0,9041	<b>0,0485</b>
ОК, нг/мл	272,9 [257,9; 300]	287,9 [300; 300] n=19	287,3 [300; 300] n=6	0,1688	0,8913
25(ОН)D, нг/мл	14,6 [6,9; 18,6]	12,6 [4,9; 15,4] n=19	16,27 [7,9; 18,6] n=6	0,9905	0,8237

\*Примечание: P<sup>1</sup> - сравнительный анализ пациентов с показаниями к ПТЭ, P<sup>2</sup> - сравнительный анализ пациентов подгрупп Цинакалцета.

Дислипидемия с повышением уровня ОХ, ЛПНП, ТГ была выявлена как в группе ПТЭ, так и Цинакалцета (I + II). Сравнительный анализ показал, что уровень ТГ достоверно выше в группе Цинакалцета ( $p=0,0051$ ), а уровень ЛПВП в группе ПТЭ ( $p=0,0089$ ). По уровню ОХ ( $p=0,9243$ ) и ЛПНП ( $p=0,5297$ ) группы были сопоставимы.

### **Минеральная плотность костей (МПК), n=68**

Снижение МПК у 45,8% пациентов соответствовало критериям ОП; у 48,6% - остеопении. Сравнительные характеристики в различных отделах скелета выявили, что наиболее низкий уровень МПК наблюдался в лучевой кости (Rad 33%) (по T- и Z-критериям) ( $p=0,00001$ ), что патогманично для воздействия избыточной секреции ПТГ ( $r_s=-0,50$ ,  $p=0,00002$ ). Выраженные изменения значимо чаще встречались в группе ПТЭ (ОП у 69,2%) при сравнении с группой Цинакалцета (ОП у 32,6%).

### **Рентгенография кистей, n=49**

По данным рентгенограмм кистей были оценены наличие или отсутствие признаков фиброзной остеодистрофии – потеря костной массы в субпериостальной зоне (СПР), признаки ОП, наличие кист, кальцификации сосудов и мягких тканей.

При сравнении уровня иПТГ и МПК выявлено, что иПТГ значимо выше ( $p=0,0006$ ), а МПК лучевой кости ниже ( $p=0,00006$ ) в группе с СПР, чем в группе без СПР. Обнаружена выраженная значимая взаимосвязь между уровнем иПТГ и тяжестью рентгенологических изменений кистей:  $r_s=0,56$ ,  $p=0,00002$ .

С выраженностью патологических изменений на рентгенограммах кистей отрицательно коррелирует МПК Rad 33% по T- и Z-критериям ( $r_s=-0,60$ ,  $p=0,00001$ ), проксимального отдела бедра (Total Hip) по Z-критерию ( $r_s=-0,48$ ,  $p=0,0190$ ), поясничного отдела позвоночника (L1-L4) по T-критерию ( $r_s=-0,48$ ,  $p=0,0188$ ).

### **Влияние длительности гемодиализа на проявления ВГПТ**

Выявлено, что длительность ГД не различается у пациентов с и без ОП, с и без СПР, с и без внескелетной кальцификацией; также не выявлена связь между длительностью ГД и тяжестью рентгенологических проявлений ( $r_s=-0,03$ ,  $p=0,84$ ). После ранжирования длительности ГД на несколько принципиальных уровней (<5, 5-10, >10 лет), значимые различия выявлены для МПК Rad 33% ( $p=0,040$ ),  $[Ca] \cdot [P]$  ( $p=0,027$ ), и наблюдается устойчивая тенденция к повышению уровня иПТГ после 10 лет гемодиализа.

### **Взаимосвязи между иПТГ и возрастом, лабораторными показателями**

При анализе взаимосвязей между уровнем иПТГ и возрастом, гормональными, биохимическими показателями у пациентов с ВГПТ, была выявлена значимая положительная корреляция между иПТГ и ОК ( $r_s=0,683$ ,  $p=0,00204$ ); иПТГ и ЩФ ( $r_s=0,816$ ,  $p=0,000003$ ); иПТГ и СТх ( $r_s=0,576$ ,  $p=0,03676$ ). Из маркеров костного обмена наиболее тесная связь с иПТГ выявлена для ЩФ, что указывает на ускорение костного

ремоделирования при нарастании уровня иПТГ. Показано, что длительность ГД принципиальным образом не сказывается на данных зависимостях.

### **Инструментальные характеристики ОЩЖ у пациентов проспективной и ретроспективной групп, n=90**

Всем пациентам проспективной группы до лечения проведено УЗИ ОЩЖ с целью выявления гиперплазированных ОЩЖ и оценки их объема - суррогатного критерия диффузной (<500мм<sup>3</sup>), узловой гиперплазии (>500 мм<sup>3</sup>). Увеличение объема ОЩЖ не выявлено у 6 (8,3%) и выявлено у 66 (91,7%) пациентов. Количество гиперплазированных ОЩЖ составило от 1 до 5 у каждого обследованного пациента.

В группе Цинакалцета из всех гиперплазированных ОЩЖ 65,8% имели объем менее 500мм<sup>3</sup>, 34,2% - более 500 мм<sup>3</sup>. Из таблицы 6 видно, что у пациентов подгруппы Цинакалцета I чаще выявлялась гиперплазия, особенно с объемом ОЩЖ более 500 мм<sup>3</sup>, чем у пациентов подгруппы Цинакалцета II.

Таблица 6. УЗИ характеристики ОЩЖ пациентов подгрупп Цинакалцета

Группа, n ОЩЖ	V <500 мм <sup>3</sup>	V >500 мм <sup>3</sup>	Нет визуализации
Цинакалцет I (n=112)	51 (45,5%)	34 (30,3 %)	27 (24,2 %)
Цинакалцет II (n=68)	28 (41,2%)	7 (10,3%)	33 (48,5%)

В ретроспективной группе УЗИ характеристики ОЩЖ, доступные изучению, найдены у 18 пациентов. На основании данных двух групп, сравнены объемы верхних (правая + левая) и нижних (правая + левая) желез. Выявлено, что объем нижних ОЩЖ (Me 1044 мм<sup>3</sup>) достоверно больше объема верхних (Me 681 мм<sup>3</sup>), **p=0,0242**.

На основании проведенного анализа выявлена положительная корреляция между длительностью гемодиализа и суммарным объемом всех ОЩЖ (**p=0,0105**); между иПТГ и суммарным объемом всех ОЩЖ (**p=0,0014**), иПТГ и максимальным объемом ОЩЖ (**p=0,0096**), иПТГ и объемом каждой отдельной ОЩЖ (**p<0,05**).

### **Оценка возможностей УЗИ и сцинтиграфии в визуализации ОЩЖ у гемодиализных пациентов с ВГПТ, имеющих показания к ПТЭ (данные пациентов из ретроспективной и проспективной групп)**

Для оценки возможностей УЗИ и сцинтиграфии в визуализации ОЩЖ изучены результаты исследований ОЩЖ у 35 пациентов с показаниями к ПТЭ (Me иПТГ 1821,9 пг/мл, Са<sub>общ</sub> 2,68 ммоль/л, [Ca]\*[P] произведения 5,47 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>).

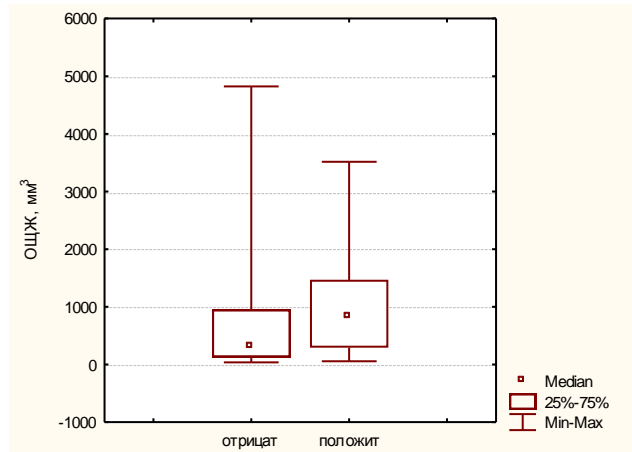
По данным сцинтиграфии выявлено 48, при УЗИ - 105 из теоретически предполагаемых 140 ОЩЖ. У 2-х пациентов при УЗИ и сцинтиграфии выявлены эктопически расположенные ОЩЖ в верхнем отделе переднего средостения, также у 2-х (при УЗИ) - дополнительные пятые железы у верхнего и нижнего полюса щитовидной железы слева, соответственно.

При отсутствии гиперплазии по данным УЗИ, у трех (8,6%) пациентов на сцинтиграммах выявлены по одной ОЦЖ, накапливающей РФП.

При сравнении объема верхних и нижних ОЦЖ, накапливающих и не накапливающих РФП, выявлено, что достоверно больше объем нижних, накапливающих РФП ( $p=0,0314$ ).

Обнаружено, что объем ОЦЖ, накапливающих РФП при сцинтиграфии (Me 960,5 [282,6; 1413] мм<sup>3</sup>), достоверно больше ( $p=0,0046$ ), чем объем ОЦЖ, не накапливающих РФП (Me 620 [125,6; 954,6] мм<sup>3</sup>) (рисунок 1).

Рисунок 1. Объем ОЦЖ накапливающих и не накапливающих РФП



22 из 35 пациентов подверглись радикальной ПТЭ с удалением всех выявляемых ОЦЖ. Во время ПТЭ были удалены 75 гиперплазированных ОЦЖ, из которых 71 ОЦЖ выявлена по данным дооперационного УЗИ, а 31 ОЦЖ - сцинтиграфии (таблица 7).

Таблица 7. Данные дооперационной топической диагностики ОЦЖ

УЗИ, n ОЦЖ	Сцинтиграфия, n ОЦЖ		ПТЭ
	Положительная	Отрицательная	
Положительная	30	41	71
Отрицательная	1	3	4
ПТЭ	31	44	75

Таким образом, чувствительность УЗИ и сцинтиграфии, вычисленная по количеству обнаруженных визуализирующими методами и удаленных ОЦЖ, составила 94,7% и 41,3%, соответственно. При сочетании двух методов визуализации чувствительность выросла незначительно – до 96%. В нашем исследовании не было ложноположительных результатов, следовательно, специфичность каждого метода составила 100%.

### **Отдаленные результаты хирургического лечения ВГПТ , n=59**

За период наблюдения 3 пациентам выполнена трансплантация почки, умерли - 4, подверглись повторной операции на ОЦЖ - 10, удалению АТ - 2, получают консервативную терапию цинакалцетом - 2 пациента.

Гистологические характеристики ОЦЖ анализированы у 32 пациентов: диффузная гиперплазия выявлена у 4 (12,5%), диффузно-узловая – у 15 (46,9%), узловая – у 5 (15,6%) и аденома у 8 (25%) пациентов.

На основании гормонально – биохимических показателей через 2 - 4 недели после проведения паратиреоидэктомии, выявлены пациенты с персистенцией (иПТГ >300 пг/мл), n=26 (44,1%) и ремиссией ВГПТ (иПТГ <300 пг/мл), n=33 (55,9%).

Послеоперационная гипокальциемия выявлена у 32 (97%) пациентов из группы ремиссии и 18 (69,2%) из группы персистенции (таблица 8).

Таблица 8. Уровень иПТГ и Са<sub>общ.</sub> через 2-4 недели после паратиреоидэктомии

Параметр	Ремиссия, n=33	Персистенция, n=26	P
иПТГ, пг/мл	127,5 [45; 214]	680,3 [365,4; 912]	<b>0,0000002</b>
Са <sub>общ.</sub> , ммоль/л	1,81 [1,66; 2,01]	1,97 [1,62; 2,3]	0,09264

Семилетний анализ показал, что «истинный» рецидив ВГПТ (повышение иПТГ при отсутствии гипокальциемии) был у 33 пациентов (55,9%), из них у 21 - после персистенции заболевания (отсутствие значимого снижения ПТГ после операции). У 18 из 33 пациентов повышение иПТГ сопровождалось гиперкальциемией (Ме иПТГ 1549 пг/мл, Са<sub>общ.</sub> 2,65 ммоль/л), у 5 – уровень Са<sub>общ.</sub> был более 2,5 ммоль/л (Ме иПТГ 716 пг/мл, Са<sub>общ.</sub> 2,52 ммоль/л), у 11 была нормокальциемия (Ме иПТГ 1272 пг/мл, Са<sub>общ.</sub> 2,35 ммоль/л). «Ложный» рецидив (повышение иПТГ при гипокальциемии) был у 9 (15,%) пациентов. Из 26 случаев персистенции ВГПТ в 5 наблюдалась нормализация уровня иПТГ после коррекции гипокальциемии, и все случаи были после тотальной ПТЭ с или без АТ.

#### **Анализ зависимости частоты рецидива от объема проведенной ПТЭ:**

- после тотальной ПТЭ у 1/6 (16,7%) пациента через 12 мес.
- после тотальной ПТЭ с АТ у 9/24 (37,5%) через 35,1 [24-48] мес.
- после субтотальной ПТЭ у 3/6 (50%) через 20,0 [12-36] мес.
- после удаления 3-х ОЦЖ у 8/9 (88,9%) через 8,25 [6-12] мес.
- после удаления менее 3-х ОЦЖ у 6/8 (75%) через 10 [6-12] мес.

Высокая частота и ранний рецидив (у 73,9%; в среднем через 12 мес.) связаны с недостаточным объемом операции (удаление менее 4-х желез) в сравнении с тотальной ПТЭ (у 33,3%; в среднем через 35,1 мес.). У 6 пациентов без данных об объеме паратиреоидэктомии, персистенция перешла в рецидив в 66,7% случаев.

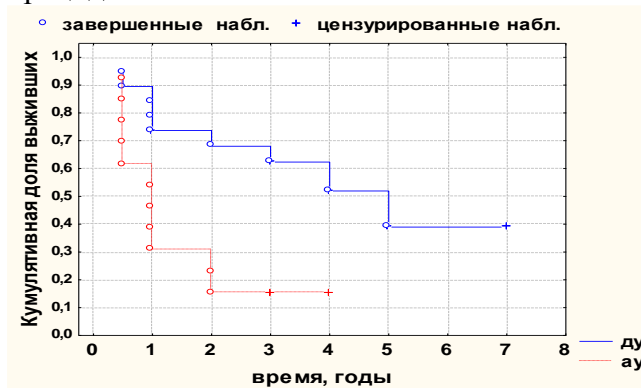
**Послеоперационный стойкий гипопаратиреоз** с уровнем иПТГ <100 пг/мл за период наблюдения был диагностирован у 10 (17%) пациентов.

**Анализ безрецидивной выживаемости** пациентов после проведения ПТЭ показал, что у 25% пациентов рецидив ВГПТ наступает в течение года, у 50% - в течение 3,6 лет.

Согласно полученным данным, персистенция и рецидив ВГПТ не зависят от исходных величин иПТГ и ЩФ ( $p=0,99$ ), длительности гемодиализа ( $p=0,48$ ).

При изучении гистологических характеристик удаленных ОЦЖ выявлено, что безрецидивная выживаемость выше у пациентов с диффузной и диффузно-узловой гиперплазией (Me 3 года, рецидив у 47%), при сравнении с узловой гиперплазией и аденомой ОЦЖ (Me 1 год, рецидив у 85%),  $p=0,007$  (рисунок 2).

Рисунок 2. Зависимость безрецидивной выживаемости от гистологических характеристик



Несмотря на высокую частоту персистенции и рецидивов ВГПТ, в целом ПТЭ положительно влияет на показатели фосфорно-кальциевого обмена: значительно снижает уровни иПТГ,  $Ca_{общ}$ , и  $[Ca]*[P]$  (таблица 9). Также выявлено, что при рецидиве ВГПТ после хирургического вмешательства, заболевание имеет более мягкое течение.

Таблица 9. Динамика лабораторных показателей за период наблюдения.

Срок	иПТГ, пг/мл	$Ca_{общ}$ , ммоль/л	$[Ca]*[P]$ , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>
Исход	2021 [1258; 2765]	2,7 [2,51; 2,8]	6,0 [2,89; 6,72]
6 мес, n=59	393,0 [56; 400]	2,11 [1,8; 2,34]	2,98 [1,98; 3,94]
12 мес, n=57	559,8 [78; 453]	2,15 [1,98; 2,4]	3,4 [2,6; 4,3]
24 мес, n=47	494,1 [40; 432]	2,23 [2,07; 2,4]	3,74 [3; 4,6]
36 мес, n=43	583,4 [34,6; 598]	2,35 [2,23; 2,5]	4,0 [3,38; 4,5]
48 мес, n=32	474,2 [53,4; 511]	2,36 [2,3; 2,4]	4,0 [3,3; 4,5]
60 мес, n=26	535,5 [101; 635]	2,4 [2,34; 2,5]	4,6 [3,7; 5,3]
72 мес, n=15	468,1 [44,7-1007]	2,3 [2,2; 2,4]	3,9 [3,2; 4,6]
84 мес, n=14	645,9 [38-645]	2,3 [2,2; 2,49]	4,5 [4,0; 5,5]
<b>P</b>	<b>0,01064</b>	<b>0,0007</b>	<b>0,000002</b>

Таким образом, анализ отдаленных результатов ПТЭ свидетельствуют о высокой частоте персистенции и рецидивов ВГПТ при недостаточном объеме операции, несмотря на наличие гипокальциемии в послеоперационном периоде, которая в дальнейшем исчезает в среднем через 6 месяцев при истинном рецидиве ВГПТ.

### Проспективное исследование

#### Паратиреоидэктомия

Объем операции зависел от количества гиперплазированных ОЦЖ. С одной стороны, учитывая повышенный риск развития рецидива ВГПТ после субтотальной ПТЭ, с другой

стороны – динамической костной болезни после тотальной, также вероятность проведения трансплантации почки, большинству пациентам при выявлении 4-х ОЩЖ выполнена тотальная ПТЭ с АТ. Пациенты, которые не планировали трансплантацию почки, подверглись тотальной ПТЭ без АТ.

В целом: тотальная ПТЭ выполнена у 5 (19,2%); тотальная с АТ у 15 (57,7%), неполная ПТЭ с удалением 2-х ОЩЖ у 2 (7,7%) и 3-х ОЩЖ у 4-х (15,4%) пациентов.

Гистологические характеристики анализированы у 25 пациентов, диффузная гиперплазия выявлена у 6, диффузно - узловая – 11, узловая – 5 и аденома у 3 пациентов.

### Предоперационное ведение пациентов

Для профилактики выраженной послеоперационной гипокальциемии, 13 из 26 пациентов, за 1 день до ПТЭ был рекомендован однократный прием 10 мкг АК. Уровень  $Ca_{общ}$  через 1 день после ПТЭ исследован на фоне заместительной терапии АК ( $p=0,4526$ ) и препаратами кальция ( $p=0,8422$ ), дозы которых были сопоставимы в группах. Гипокальциемия через 1 день после ПТЭ выявлена у 9 (69,2%) пациентов на фоне приема АК и у 10 (76,9%) без приема; уровень  $Ca_{общ}$  был сопоставим в группах ( $p=0,3823$ ).

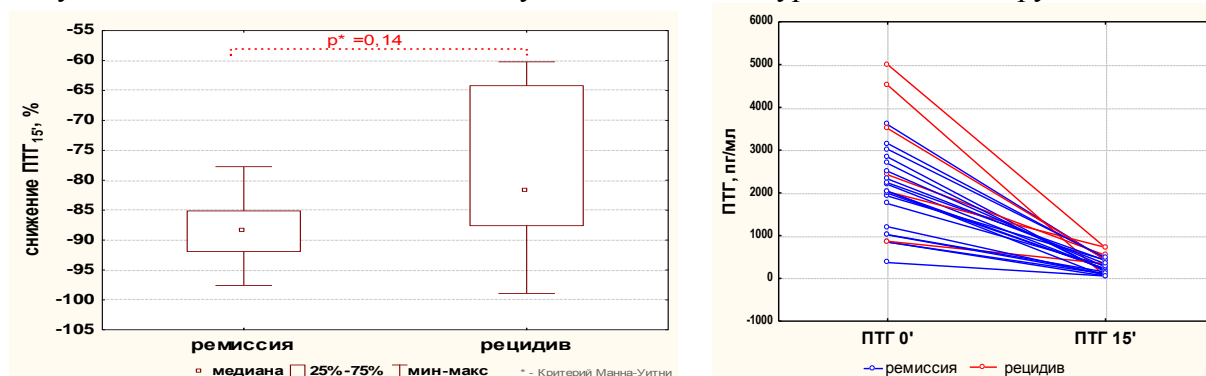
Таким образом, однократный прием больших доз активных метаболитов витамина D за 1 день до паратиреоидэктомии не компенсирует послеоперационную гипокальциемию.

### Мониторинг уровня иПТГ и общего кальция через 15 минут после ПТЭ

Для оценки радикальности хирургического вмешательства, произведен мониторинг уровня иПТГ и  $Ca_{общ}$ . Через 15 минут после ПТЭ средний уровень интраоперационного ПТГ (иоПТГ) составил 289,2 пг/мл [106,2; 433,6],  $Ca_{общ}$  – 2,43 ммоль/л [2,3; 2,6]. Выявлено достоверное снижение уровней иоПТГ (на 87%,  $p=0,000008$ ) и  $Ca_{общ}$  (на 10%,  $p=0,00004$ ).

По исходам ПТЭ через 6 месяцев, пациенты классифицированы в группы ремиссии и рецидива ВГПТ. По исходному уровню иПТГ группы были сопоставимы ( $p=0,1281$ ), однако иоПТГ у пациентов с ремиссией был ниже, чем у пациентов с рецидивом ВГПТ ( $p=0,0446$ ). Несмотря на это, относительное снижение уровня иоПТГ сопоставимо в группах ( $p=0,14$ ): в группе ремиссии - на 88,6%, рецидива - на 84,7% (рисунок 3).

Рисунок 3. Относительное и индивидуальное снижение уровня иоПТГ в группах





Таким образом, определение иоПТГ при вторичном гиперпаратиреозе нецелесообразно, так как не отражает радикальность проведенной операции.

### Послеоперационная гипокальциемия

Анализ зависимости динамики  $Ca_{общ}$  и его изменения относительно исходного уровня ( $\%Ca_{общ}$ ) через 1 и 3 дня после ПТЭ выявил значимую положительную средней силы корреляцию  $Ca_{общ}$  с возрастом; а также  $Ca_{общ}$  и его относительного снижения с ОК - чем выше уровень ОК, тем выше  $Ca_{общ}$ , и тем меньше его снижение. Обнаружена отрицательная корреляция  $Ca_{общ}$  и его относительного снижения с иПТГ и ЩФ - чем выше иПТГ и ЩФ, тем меньше  $Ca_{общ}$  и больше его снижение.

У молодых пациентов (до 40 лет) корреляции между уровнем  $Ca_{общ}$ , ЩФ и иПТГ аналогичны таковым в старшей возрастной группе. Возможно, это связано с малым количеством молодых пациентов ( $n=9$ ), что недостаточно для оценки влияния возраста на взаимоотношения  $Ca_{общ}$ , ЩФ и иПТГ.

После проведения ПТЭ происходит активное восстановление костной ткани, при котором наблюдается повышение уровня ЩФ относительно исходного уровня в течение первого месяца, максимальное повышение выявлено через 14 дней (на 36,7%). Через 2 месяца после операции наблюдается снижение уровня ЩФ, максимальное снижение (на 79,4%) зафиксировано к концу исследования (через 12 месяцев).

При оценке связей между уровнем ЩФ и выраженностью послеоперационной гипокальциемии, выявлена значимая отрицательная корреляция через 3 ( $r_s=-0,813$ ,  $p=0,000001$ ) и 14 дней ( $r_s=-0,501$ ,  $p=0,0106$ ) после ПТЭ. С послеоперационным повышением уровня ЩФ, снижением сывороточного кальция, связана потребность пациентов в больших дозах препаратов кальция и активных метаболитов витамина D (таблица 10). Положительная корреляция между уровнем ЩФ и дозами препаратов кальция и АК выявлена в течение первых 9 месяцев после проведения ПТЭ.

Таблица 10. Среднесуточные дозы препаратов кальция и витамина D после ПТЭ

	элементарный кальций (г)	альфакальцидол (мкг)
Через 3 дня	3,2 (0-6,0) [1,5; 4,0]	2,34 (1,0-4,0) [2,0; 3,0]
Через 2 нед.	3,47 (0-8,0) [2,0; 4,5]	2,26 (0-4,0) [1,5; 3,0]
Через 1 мес.	3,45 (0-7,5) [2,0; 4,5]	2,2 (0-5,0) [1,5; 3,0]
Через 3 мес.	3,43 (0-7,5) [2,0; 4,0]	1,85 (0-4,5) [1,0; 2,5]
Через 6 мес.	2,8 (0-7,5) [1,5; 4,0]	1,5 (0-4,5) [0,75; 2,0]
Через 9 мес.	2,1 (0-5,0) [1,0; 3,0]	1,0 (0-4,5) [0; 1,0]
Через 12 мес.	1,98 (0-6) [0,5; 3,0]	0,7 (0-5,0) [0; 0,75]

Таким образом, пациенты в послеоперационном периоде из-за значительно выраженной гипокальциемии нуждались в больших дозах препаратов кальция и витамина D. Уровень ЩФ может использоваться, как хороший предиктор потребности пациентов в заместительной терапии после проведения ПТЭ.

### **Послеоперационный гипопаратиреоз**

Послеоперационный гипопаратиреоз с уровнем иПТГ <100 пг/мл диагностирован у 14 (56%) пациентов через 6 месяцев. Стойкий гипопаратиреоз - у 11 (47,8%) пациентов через 12 месяцев. Гипопаратиреоз диагностирован у всех пациентов после проведения тотальной ПТЭ без АТ, у 5 из 14 пациентов - после тотальной ПТЭ с АТ.

### **Персистенция и рецидив ВГПТ после паратиреоидэктомии**

За 12 месяцев наблюдения рецидив ВГПТ диагностирован у 6 (23,1%) пациентов. Проведенный анализ показал, что пациенты с персистенцией ВГПТ нуждались в более низких дозах АК ( $p=0,0175$ ) и кальция карбоната ( $p=0,0199$ ), чем пациенты с ремиссией.

Причинами рецидива были: добавочные ОЦЖ (n=2), ткань ОЦЖ не визуализирующаяся по УЗИ (n=1), оставленные (ненайденные) ОЦЖ во время ПТЭ (n=3).

### **Консервативная терапия цинакалцетом**

До терапии цинакалцетом 76,1% пациентов получали АК в средней дозе 3,4 мкг [0,75; 6,0] в неделю. Через 6 месяцев терапии цинакалцетом – 70,1% пациентов получали АК в средней дозе 3,0 мкг [0,0; 6,0], что на 11,8% меньше, чем до терапии цинакалцетом,  $p=0,5521$ . Среднесуточная доза цинакалцета в подгруппах представлена в таблице 11.

Таблица 11. Среднесуточная доза цинакалцета в подгруппах

Период наблюдения	Цинакалцет I (мг)	Цинакалцет II (мг)
1-й месяц	30 мг	30 мг
2-й месяц	46,1 [30; 60]	38,8 [30; 60]
3-й месяц	57,6 [30; 90]	44,1 [30; 60]
4-й месяц	70,0 [30; 90]	49,4 [30; 60]
5-й месяц	83,5 [30; 120]	54,7 [30; 90]
6-й месяц	96,3 [60; 120]	61,8 [30; 90]
средняя доза в течение 6 мес.	62,2 [30;90]	46,5 [30;60]

При анализе взаимосвязей между дозой препарата и снижением уровней иПТГ,  $Ca_{общ}$ ,  $[Ca]^{*}[P]$  и ЩФ относительно их исходного уровня, выявлена отрицательная корреляция между дозой и иПТГ ( $r_s=-0,329$ ,  $p=0,0376$ ),  $Ca_{общ}$  ( $r_s=-0,338$ ,  $p=0,03061$ ),  $[Ca]^{*}[P]$  ( $r_s=-0,515$ ,  $p=0,0005$ ) через 3 месяца, что подтверждает дозозависимый эффект препарата.

Приведенные результаты свидетельствуют, что у пациентов с тяжелым течением ВГПТ с показаниями к ПТЭ требуются в 1,5 раза больше дозы цинакалцета для достижения приемлемых показателей фосфорно-кальциевого обмена и иПТГ.

### **Динамика клинической симптоматики на фоне лечения**

На фоне лечения выявлено существенное снижение количества клинических проявлений ВГПТ, вплоть до исчезновения некоторых, например, кожного зуда. Несмотря на тяжесть костно-суставных проявлений у пациентов группы ПТЭ, через 6 месяцев наблюдалась динамика, сопоставимая с показателями групп Цинакалцета. Через 12 месяцев после ПТЭ у

большинства пациентов уменьшились или исчезли основные жалобы. Уменьшение или отсутствие мышечной слабости более значительно наблюдалась в группе Цинакалцета, при сравнении с группой ПТЭ (у 24% сохранялась жалобы), что, скорее всего, связано с послеоперационной гипокальциемией. У всех пациентов предъявляющих жалобы на боли в области сердца, пальпируемые подкожные уплотнения, изменение походки, отмечалось уменьшение этих симптомов.

### Динамика лабораторных показателей после проведения ПТЭ

Динамика гормонально-биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена после проведения ПТЭ представлена в таблицах 12, 13.

Таблица 12. Динамика биохимических показателей в группе ПТЭ

Срок	Са <sub>общ</sub> , ммоль/л	Р, ммоль/л	[Ca]*[P], ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	ЩФ, Мед/л
Исход	2,7 [2,6; 2,78]	2,3 [1,9; 2,5]	5,9 [5,27; 6,75]	1366,8 [471,3; 1994,3]
6 мес,	2,3 [2,1; 2,5]	1,3 [1,0; 1,6]	3,0 [2,1; 3,8]	444,4 [197,5; 630,4]
12 мес	2,3 [2,2; 2,4]	1,5 [1,1; 1,9]	3,4 [2,6; 4,3]	281,1 [160,8; 375,9]
<b>Р</b>	<b>=0,000001</b>	<b>=0,000002</b>	<b>=0,000001</b>	<b>=0,000003</b>

Таблица 13. Динамика гормонально-метаболических показателей в группе ПТЭ

Срок	иПТГ, пг/мл	СТх, нг/мл	ОК, нг/мл	25(ОН)D нг/мл
Исход	2229 [1207; 2839] n=26	4,8 [4,23; 6,0] n=26	272,9 [257,9; 300] n=26	14,6 [6,9; 18,6] n=26
6 мес	187,2 [43,0; 263,4] n=25	2,1 [0,76; 3,75] n=20	217,3 [142,2; 300] n=20	33,4 [17,8; 44,8] n=20
12 мес	192,7 [41,2; 200,0] n=23	2,0 [1,01; 3,1] n=17	184,9 [86,1; 297,1] n=17	29,0 [16,3; 40,8] n=17
<b>Р</b>	<b>=0,000001</b>	<b>=0,00005</b>	<b>=0,00755</b>	<b>=0,00333</b>

Через 6 и 12 месяцев после проведения ПТЭ снизился уровень иПТГ на 91,6% и 91,4%; Са<sub>общ</sub> на 14,8% и 14,8%; Р на 43,5% и 34,8%; [Ca]\*[P] на 49,2% и 42,4%; ЩФ на 67,5% и 79,4%; СТх на 56,3% и 58,3%; ОК на 20,4% и 32,3% относительно исходного уровня, соответственно. При исследовании уровня 25(ОН)D выявлено достоверное повышение на 128,8% через 6 месяцев, на 98,6% через 12 месяцев, относительно исходного уровня. Анализ динамики показателей липидного обмена через 6 месяцев выявил достоверное снижение уровней ОХ (на 10,9%,  $p=0,0306$ ) и ЛПНП (на 5%,  $p=0,0170$ ).

Таким образом, проведение ПТЭ достоверно снижает показатели фосфорно - кальциевого и липидного обмена, в том числе и у пациентов с рецидивом ВГПТ.

### Динамика лабораторных показателей на фоне лечения цинакалцетом

В подгруппе Цинакалцета I (таблицы 14, 15) через 6 месяцев на фоне терапии достоверно снизился уровень иПТГ на 56,5%; Са<sub>общ</sub> на 13,5%; фосфор на 19,6%; [Ca]\*[P] на 32,8%, СТх на 23,4% относительно их исходного уровня.

Таблица 14. Динамика биохимических показателей в подгруппе Цинакалцета I

Срок	Са <sub>общ</sub> , ммоль/л	Р, ммоль/л	[Са]*[Р], моль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	ЩФ, Мед/л
Исход, n=29	2,6 [2,53; 2,75]	2,2 [1,93; 2,5]	5,8 [5,1; 6,7]	390,5 [223,5; 613]
6 мес, n=24	2,25 [2,1; 2,4]	1,77 [1,6; 2,0]	3,9 [3,4; 4,6]	449,4 [148,5; 570,3]
<b>Р</b>	<b>=0,00001</b>	<b>=0,00291</b>	<b>=0,00004</b>	<b>=0,71653</b>

Таб 15. Динамика гормонально-метаболических показателей в подгруппе Цинакалцета I

Срок	иПТГ, пг/мл	СТх, нг/мл	ОК, нг/мл	25(ОН)D нг/мл
Исход	1676 [1208;1953] n=29	4,7 [3,17; 6,0] n=19	287,9 [300; 300] n=19	12,6 [4,9; 15,4] n=19
6 мес	729,5 [517,5;865,3] n=24	3,6 [2,8; 4,3] n=17	265,6 [259,7;300] n=17	14,7 [7,7; 19,4] n=17
<b>Р</b>	<b>=0,00005</b>	<b>=0,044235</b>	<b>=0,209428</b>	<b>=0,308788</b>

При анализе динамики показателей через 6 месяцев в подгруппе Цинакалцета II, выявлено достоверное снижение только уровней общего кальция на 11,9% ( $p=0,0387$ ) и иПТГ на 53,5% ( $p=0,00002$ ) относительно их исходного уровня. На фоне лечения цинакалцетом выявлено значительное снижение уровня ТГ на 23,7% ( $p=0,0048$ ).

Таким образом, терапия цинакалцетом более значимо снизила уровни гормонально - биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в подгруппе Цинакалцета I, при сравнении с подгруппой Цинакалцета II.

#### Сравнительные характеристики динамики лабораторных показателей в группах

Несмотря на то, что исходные данные в группах Цинакалцета I и ПТЭ были сопоставимы (кроме ЩФ) и основные гормонально-биохимические показатели значимо снизились на фоне лечения цинакалцетом, уровни иПТГ ( $p=0,000001$ ), Р ( $p=0,0009$ ), [Са]\*[Р] ( $p=0,0039$ ), СТх ( $p=0,0055$ ) и ОК ( $p=0,0273$ ) достоверно ниже оказались после ПТЭ, чем в группе Цинакалцета I. У пациентов после ПТЭ выявлено значительное повышение уровня 25(ОН)D ( $p=0,0033$ ) при сравнении с группой Цинакалцета I.

При сравнении подгрупп Цинакалцета между собой, выявлено значительное снижение уровня Са<sub>общ</sub> ( $p=0,0353$ ) в подгруппе Цинакалцета I, что указывает на выраженный гипокальцимический эффект препарата при исходно более высоком уровне иПТГ и Са<sub>общ</sub>.

Таким образом, уровни иПТГ, Са, [Са]\*[Р], ЩФ более существенно снижаются после ПТЭ, а значимых различий в снижении этих показателей между группами Цинакалцета не выявлено, за исключением большего снижения [Са]\*[Р] в подгруппе Цинакалцета I.

#### Достижение целевых значений по рекомендациям NKF/KDOQI 2003, суррогатных критериев ремиссии ВГПТ

В исследовании ARO (7970 ГД пациентов) параболическая динамика изменений лабораторных параметров от исходного уровня показала, что у пациентов с высокими

значениями Са и Р, уровнем иПТГ вне целевого диапазона KDOQI, риск летального исхода значительно выше, чем у пациентов с нормальными значениями [Floege J, 2010].

### Через 6 месяцев на фоне лечения цинакалцетом

У 22 (91,7%) пациентов из подгруппы Цинакалцета I отмечается снижение иПТГ на более чем 30%, из них у 18 (75%) снизился иПТГ на более чем 50% от исходного уровня. Однако целевые значения для иПТГ (150-300 пг/мл) и  $[Ca]*[P]$  ( $< 4,4$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>), по рекомендациям KDOQI, достигнуты у 8,3% и 75% пациентов, соответственно.

В подгруппе Цинакалцета II отмечается снижение иПТГ на более чем 30% у 14 (82,4%) пациентов, из них у 12 (85,7%) на более чем 50% от исходного уровня. Целевые значения для иПТГ и  $[Ca]*[P]$  достигнуты у 53% и 64,7% пациентов, соответственно.

### Через 6 и 12 месяцев после проведения ПТЭ

Через 6 месяцев после ПТЭ уровень иПТГ только у 5 (20%) пациентов из 25 соответствовал рекомендациям KDOQI, у одного (4%) - составил 134,6 пг/мл, а у 14 (56%) пациентов был гипопаратиреоз (иПТГ  $< 100$  пг/мл), все они вместе составили группу ремиссии заболевания; у 5-ти (20%) пациентов диагностирован рецидив ВГПТ. Целевые значения для  $[Ca]*[P]$  достигнуты у 84,6% пациентов. Через 12 месяцев после ПТЭ уровень иПТГ соответствовал рекомендациям KDOQI у 7/23 (30,5%) пациентов, стойкий гипопаратиреоз был у 11 (47,8%), у 5 (21,7%) пациентов диагностирован рецидив ВГПТ. Целевые значения для  $[Ca]*[P]$  достигнуты у 87% пациентов.

### Динамика минеральной плотности костей в группах через 6 месяцев

После проведения хирургического вмешательства и значительного снижения уровня иПТГ, отмечается статистически значимое улучшение МПК по абсолютным значениям во всех отделах скелета (рисунки 4, 5, 6). При анализе динамики МПК по Z- и T-критериям достоверная положительная динамика выявлена по T-критерию в Neck и Total Hip, а по Z-критерию - во всех отделах скелета ( $p < 0,05$ )

Рисунок 4. МПК дистальных отделов лучевой кости ( $p=0,0335$ )

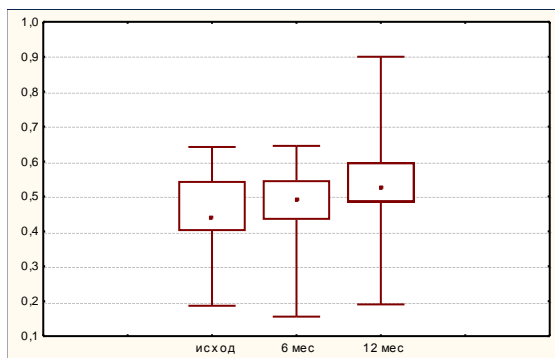


Рисунок 5. МПК проксимального отдела бедренной кости ( $p=0,000002$ )

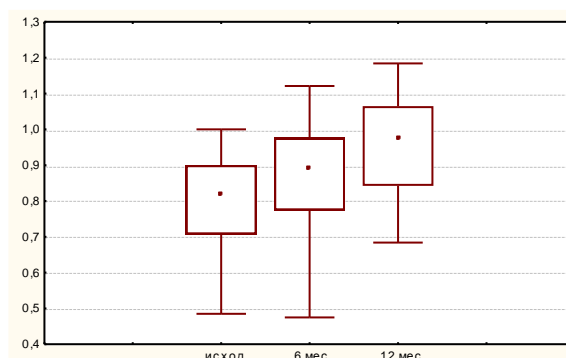
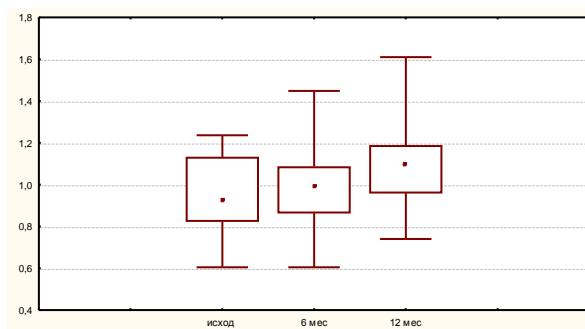


Рисунок 5. МПК поясничного отдела позвоночника ( $p=0,0173$ )



На фоне лечения цинакалцетом (объединены подгруппы) отмечается стабилизация показателей МПК по абсолютным значениям во всех отделах скелета, без отрицательной динамики ( $p>0,05$ ); при этом выявлен достоверный ( $p<0,05$ ) прирост МПК в Neck (по T- и Z-критериям) и Total Hip (по Z-критерию), в L1-L4 (по T-критерию).

#### Динамика объема ОЦЖ через 6 месяцев на фоне терапии цинакалцетом

При проведении контрольного УЗИ выявлено, что без динамики оставались **86,3%** околощитовидных желез, стали визуализироваться **13,7%** исходно не обнаруживаемые, не визуализировались **8,9%** исходно обнаруживаемые железы.

В целом, ОЦЖ с исходным  $V < 500 \text{ мм}^3$  увеличились ( $p=0,0214$ ), а ОЦЖ с исходным  $V > 500 \text{ мм}^3$  остались без динамики ( $p=0,9643$ ). Статистически значимых изменений объема каждой отдельной ОЦЖ, также суммарного объема не выявлено ( $p>0,05$ ). Однако отмечается увеличение объема максимальной ОЦЖ в подгруппе Цинакалцета I ( $p=0,031$ ).

Таким образом, терапия цинакалцетом не оказывала существенного влияния на объем околощитовидных желез, что может быть связано с недостаточным сроком наблюдения.

#### Контрольная рентгенография кистей в группах через 6 месяцев

После проведения ПТЭ у большинства пациентов: 63,2% (через 6 месяцев) и 78,6% (через 12 месяцев) наблюдалась редукция рентгенологических проявлений ВГПТ, в то время как на фоне терапии цинакалцетом - только у 35% (через 6 месяцев).

#### Нежелательные явления за период наблюдения

##### **Нежелательные явления при назначении цинакалцета**

На фоне приема цинакалцета через 1 месяц у 8 (20%) пациентов была тошнота, через 2 и 3 месяца (медиана дозы 47,5 и 55,7 мг, соответственно) тошнота сохранялась у 6 пациентов (15%). Через 3 месяца, у 3 из 6 пациентов к тошноте присоединилась рвота, у 1 появились умеренные боли в области поджелудочной железы.

##### **Новые случаи серьезных осложнений ВГПТ**

За период наблюдения были зафиксированы 3 новых случая серьезных осложнений ВГПТ - 1 случай перелома костей: перелом шейки бедра через 3 месяца на фоне лечения

цинакалцетом, 2 случая сердечно-сосудистых событий: геморрагический инсульт через 2 недели (пациент с выраженной персистенцией ВГПТ) и через 5 месяцев после ПТЭ.

### **Заключение:**

Основной задачей лечения ВГПТ у пациентов на гемодиализе является нормализация минерально-костных нарушений для профилактики внескелетных и костных осложнений ВГПТ. Наиболее эффективным методом, с точки зрения снижения уровней иПТГ,  $Ca_{\text{общ}}$ ,  $[Ca] \cdot [P]$  и восстановления МПК, является ПТЭ. Однако при выполнении неполных операций возрастает риск персистенции и рецидива ВГПТ, особенно у пациентов, не планирующих трансплантацию почки, а при выполнении тотальной ПТЭ – гипопаратиреоза, требующего назначения больших доз препаратов кальция и витамина D, что чревато развитием внескелетной кальцификации.

В настоящее время предложен новый подход к лечению ВГПТ. Наше исследование показало эффективность и безопасность применения цинакалцета (особенно при умеренном течении ВГПТ), на фоне лечения которого достоверно снизились показатели фосфорно-кальциевого обмена, стабилизировалась МПК. Следовательно, при выявлении пациентов с умеренным течением ВГПТ, рефрактерным к стандартной терапии активными метаболитами витамина D, необходимо своевременное назначение кальцимитетиков для профилактики прогрессирования заболевания.

## **Приложение 1.**

### **Показания к паратиреоидэктомии\***

- повышение уровня иПТГ более 1000 пг/мл (условно);
- резистентность к медикаментозной терапии (активным метаболитам витамина D и/или кальцимитетикам);
- гиперкальциемия;
- непереносимость кальцимитетиков;
- повышение уровня  $[Ca] \cdot [P]$  произведения более 5,5 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>;
- внескелетная кальцификация;
- прогрессирующая почечная остео дистрофия (боль в костях; остеопороз и/или переломы; субпериостальная резорбция костей; разрыв связок/сухожилий);
- кальцифилаксия;
- мучительный кожный зуд;
- гиперплазия околощитовидных желез

### **\*Примечания:**

- При гиперплазии 4-х ОЩЖ - наличие 2-х и более признаков
- При гиперплазии менее 4-х ОЩЖ - наличие 3-х и более признаков

Приложение 2.

Алгоритм диагностики и лечения ВГПТ у пациентов на гемодиализе

Параметр ммоль/л	паратиреоидный гормон (пг/мл)			
	150-300		300-600	600-1000 >1000
Ca <2,1 P < 1,45	препараты кальция		препараты кальция активные метаболиты витамина D	
Ca <2,1 P > 1,45	гипофосфатная диета фосфатбиндеры на основе кальция		гипофосфатная диета фосфатбиндеры на основе кальция	
Ca 2,1-2,4 P < 1,45	динамическое наблюдение		активные метаболиты витамина D селективные аналоги витамина D коррекция дозы/отмена при выявлении гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии	
Ca 2,3-2,5 P > 1,5	гипофосфатная диета фосфатбиндеры (предпочтительны не содержащие кальций, алюминий; на основе кальция отменить при выявлении гиперкальциемии).  частый или длительный сеанс гемодиализа		гипофосфатная диета фосфатбиндеры (предпочтительны не содержащие кальций, алюминий; на основе кальция отменить при гиперкальциемии).  коррекция дозы активных метаболитов витамина D или замена на селективные аналоги частый или длительный сеанс гемодиализа  кальцимитетики при условии отсутствия гипокальциемии	
Ca >2,55 P > 1,5	гипофосфатная диета  коррекция дозы фосфатбиндера, активных метаболитов витамина D или замена на селективные аналоги витамина D кальцимитетики при условии иПТГ >150		гипофосфатная диета  коррекция дозы фосфатбиндера и/или витамина D  кальцимитетики	УЗИ ОЩЖ денситометрия лучевой кости; рентгенограмма кистей, тазовой области.  кальцимитетики или паратиреоидэктомия



## **Выводы:**

1. Пациенты с вторичным гиперпаратиреозом, рефрактерным к терапии альфакальцидолом, характеризуются как умеренно выраженным (23,6%), так и тяжелым течением заболевания (76,4%). При тяжелой форме вторичного гиперпаратиреоза степень субпериостальной резорбции коррелирует со снижением минеральной плотности костей и уровнем иПТГ; а уровень иПТГ - с маркерами костного метаболизма и объемом околощитовидных желез. Пациенты, получающие лечение гемодиализом более 10 лет, и лица женского пола представляют группу наибольшего риска по осложнениям вторичного гиперпаратиреоза.
2. Выявлена высокая чувствительность ультразвукового исследования (94,7%) при сравнении со сцинтиграфией (41,3%) и 100% специфичность каждого метода в визуализации околощитовидных желез у диализных пациентов с тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза. Обосновано использование ультразвукового исследования, как базового метода визуализации перед первичным хирургическим вмешательством.
3. Распространенность рецидива вторичного гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии составила 55,9%. У 25% пациентов рецидив наступает в течение года, у 50% - через 3,6 лет. Высокая частота и ранний рецидив связаны с недостаточным объемом операции (удаление менее 4-х желез) в сравнении с тотальной паратиреоидэктомией. Безрецидивная выживаемость не зависит от исходных уровней иПТГ, ЩФ и длительности гемодиализа; она выше у пациентов с диффузной и диффузно-узловой гиперплазией (медиана безрецидивной выживаемости - 3 года, рецидив у 47%), по сравнению с узловой гиперплазией и аденомой желез (медиана - 1 год, рецидив у 85%).
4. Предоперационное однократное назначение больших доз активных метаболитов витамина D не компенсирует послеоперационную гипокальциемию и не влечет за собой риск гиперкальциемии. Интраоперационное определение уровня иПТГ при вторичном гиперпаратиреозе нецелесообразно, так как не отражает радикальность проведенной операции. В послеоперационном периоде 96,2% пациентов нуждались в препаратах кальция и витамина D, дозы которых коррелировали с уровнем ЩФ. Пациенты с персистенцией заболевания нуждались в более низких дозах кальция и витамина D.
5. При тяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза наиболее эффективна тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией, позволяющая существенно снизить уровни иПТГ, фосфора, кальция, показателей костного метаболизма и повысить минеральную плотность костей.
6. На фоне терапии цинакалцетом отмечено снижение иПТГ более, чем на 30% у 88% пациентов, фосфорно-кальциевого произведения более чем на 32% у 97,6% больных с вторичным гиперпаратиреозом, а также сохранение минеральной плотности костей на исходном уровне. В связи с этим применение цинакалцета может стать альтернативой

паратиреоидэктомии при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, рецидиве или отказе пациента от операции. При умеренно выраженном вторичном гиперпаратиреозе назначение цинакалцета может быть как самостоятельным методом лечения, так и входить в комплексную терапию совместно с активными метаболитами витамина D.

7. Выявлена положительная корреляция между дозой цинакалцета и степенью снижения фосфорно-кальциевого произведения при умеренно выраженном гиперпаратиреозе. Чем выше исходный иПТГ, тем значительнее гипокальциемический эффект препарата. Среднесуточная доза цинакалцета зависит от тяжести заболевания: при умеренной выраженности ВГПТ она составила 61,8 мг, при тяжелой форме - 96,3 мг. Достоверного влияния цинакалцета на объем околощитовидных желез не обнаружено.

### **Практические рекомендации:**

1. У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, рефрактерным к терапии активными метаболитами витамина D (или их аналогами), наряду с рутинным определением иПТГ, кальция (скорректированного на альбумин), фосфора и щелочной фосфатазы, рекомендовано измерение минеральной плотности средней трети лучевой кости, проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез, рентгенологического исследования для диагностики сосудистой, мягкотканой кальцификации и кальцификации внутренних органов.
2. У пациентов на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом перед хирургическим вмешательством в качестве базового метода топической диагностики околощитовидных желез рекомендовано проведение ультразвукового исследования (при высокой квалификации специалиста), в качестве дополнительного - сцинтиграфии.
3. При выявлении пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, рефрактерным к стандартной терапии активными метаболитами витамина D (или имеющих противопоказания к их назначению в связи с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией), необходимо своевременное назначение кальцимитетиков или проведение паратиреоидэктомии.
4. После проведения паратиреоидэктомии происходит активное восстановление (особенно в течение первого месяца) минерализации костей, следовательно, необходим контроль уровня сывороточного кальция через 1,3,7,14,30 дней (далее по необходимости), для коррекции гипокальциемии. В течение первого месяца после паратиреоидэктомии среднесуточная доза элементарного кальция может составлять 3-4 г; активных метаболитов витамина D - 2-4 мкг; через 1 год - элементарного кальция 2,0 г; активных метаболитов витамина D - 0,5-0,1 мкг.
5. Степень повышения активности щелочной фосфатазы в послеоперационном периоде может быть надежным индикатором снижения сывороточного кальция и потребности

пациентов в больших дозах препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Динамика щелочной фосфатазы может быть предиктором потребности пациентов в препаратах кальция и активных метаболитах витамина D.

6. Лечение цинакалцетом целесообразно у пациентов с умеренно выраженным вторичным гиперпаратиреозом, при гиперплазии менее четырех околощитовидных желез, рецидиве после паратиреоидэктомии, отсутствии абсолютных показаний к паратиреоидэктомии; также при тяжелом гиперпаратиреозе и наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения. Лечение рекомендовано проводить с ежемесячной титрацией дозы до достижения рекомендуемых значений иПТГ, не допуская развития гипокальциемии.
7. У пациентов с ожидаемой длительной продолжительностью гемодиализа, тяжелой ренальной остеодистрофией, резистентных к терапии или непереносящих увеличенные дозы цинакалцета, также не соблюдающих рекомендаций врачей, методом выбора должна стать паратиреоидэктомия.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Отдаленные результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоз у гемодиализных пациентов (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Ким И.В.). Москва. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов, 27-31 мая 2012г.
2. Оценка возможностей методов визуализации околощитовидных желез у гемодиализных пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом (в соавт. Артемова А.М., Паша С.П., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Ким И.В.). Москва. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов, 27-31 мая 2012г.
3. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С.). Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз». Октябрь 2011, с 40-46.
4. **Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Артемова А.М., Мордик А.И, Пушкина А.В., Борисов В.Н., Шило В.Ю, Ильин А.В., Ремизов О. В., Бухман А.И, Сазонова Н.И, Чернова Т.О.). Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал «ВРАЧ», №6.2011, с 66-71.**
5. The impact of cinacalcet hydrochloride versus parathyroidectomy on bone turnover and bone mineral density in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (в соавт. L.Ya. Rozhinskaya, N. S Kuznetsov). The collection of theses ECCEO11-IOF Congress. Valencia, Spain 2011, p 272.
6. The use of Cinacalcet hydrochloride versus parathyroidectomy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients' refractory to alfacalcidol (в соавт. L.Ya. Rozhinskaya, N. S Kuznetsov). The collection of theses, Boston ENDO 2011
7. **Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С.). Научно-практический медиц. журнал «Остеопороз и остеопатии». №1.2010, с 21-25.**
8. Медикаментозные методы лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С.). Журнал "Медицинский совет" №1-2 за 2010 г., с. 61-66.
9. Эффективность Мимпары в лечении вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов, рефрактерных к альфакальцидолу в сравнении с результатами паратиреоидэктомии (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Ким И.В.). Материалы международного научного форума. Санкт - Петербург, 23-30 мая 2010г, с 20.
10. Оценка возможности ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии в визуализации околощитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Артемова А.М., Паша С.П., Ким И.В.). Материалы международного научного форума. Санкт - Петербург , 23-30 мая 2010г, с 19.
11. Эффективность агониста кальций-чувствительного рецептора (Мимпара) при вторичном гиперпаратиреозе на фоне хронической болезни почек 5 стадии на гемодиализе, рефрактерных к альфакальцидолу (в соавт. Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Сморщок В.Н., Ильин А.В.). Москва. Сборник тезисов, 23-26 ноября 2009г, с 98.
12. **Новые возможности лечения гиперпаратиреоза модуляторами кальций - чувствительного рецептора (кальцимиметиками) (в соавт. Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я.). Научно-практический медицинский журнал «Остеопороз и остеопатии». № 2.2008г, с 29-37.**

### Список принятых сокращений

АК	Альфакальцидол
АТ	Аутотрансплантация фрагмента гиперплазированной ОЦЖ
ВГПТ	Вторичный гиперпаратиреоз
ГД	Гемодиализ
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
МПК	Минеральная плотность костей
ОК	Остеокальцин
ОП	Остеопороз
ОХ	Общий холестерин
ОЦЖ	Околощитовидные железы
ПТГ (иПТГ)	Паратиреоидный гормон (интактный ПТГ)
ПТЭ	Паратиреоидэктомия
СПР	Субпериостальная резорбция
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	Триглицериды
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХБП	Хроническая болезнь почек
ЩФ	Щелочная фосфатаза
Ca <sub>общ</sub>	общий скорректированный на уровень альбумина кальций
Ca <sup>++</sup>	Кальций ионизированный
[Ca]*[P]	Произведение кальция общего на фосфор
СТх	бета-изомер карбокситерминального телопептида молекулы коллагена 1 типа
K/DIGO	Kidney Diseases: Improving Global Outcomes - инициативы по улучшению результатов лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек
L1-L4	Поясничный отдел позвоночника
Neck	Шейка бедра
NKF/KDOQI	National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Клинические практические рекомендации по Хроническому Заболеванию Почек)
P	Неорганический фосфат
Rad 33%	Средняя треть лучевой кости
Total Hip	Проксимальный отдел бедра
Trochanter	Большой вертел
V	Объем
25-(OH)D	25-гидроксивитамин D