

Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек

Часть 2. Современные подходы к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза

Лекция

О.Н. Ветчинникова

Хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, ул. Щепкина, 61/2, 129110 Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Часть 2. Современные подходы к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза. Лекция. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):360-382. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-360-382

Hyperparathyroidism and chronic kidney disease

Part 2. Modern approaches to the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism

Lecture

O.N. Vetchinnikova

Surgical Department of Kidney Transplantation M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), 61/2, Schepkina Str., Moscow, 129110, Russian Federation

For citation: Vetchinnikova O.N. Hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Part 2. Modern approaches to the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism. Lecture. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(3):360-382. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-360-382

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, витамин D, кальцимитетики, паратиреоидэктомия

Резюме

Профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) представляет собой сложную клиническую задачу. Чрезмерное подавление функции околощитовидных желез (ОЩЖ) чревато развитием гипопаратиреоза и адинамической костной болезни, наоборот, недооценка тяжести ГПТ приведет к дальнейшему нарастанию паратиреоидного гормона (ПТГ) крови, развитию нарушений минерального и костного обмена, сердечно-сосудистой и другой патологии, формированию третичного ГПТ. Современный подход к коррекции ХБП-ассоциированного ГПТ направлен на персонализированное предотвращение органного поражения и развития третичного ГПТ, повышение медицинской и социальной реабилитации и снижение летальности пациентов.

Терапевтическая стратегия при вторичном ГПТ включает индивидуальное и одновременное воздействие на основные патогенетические факторы: гиперфосфатемию, гипокальциемию, дефи-

Адрес для переписки: Ветчинникова Ольга Николаевна

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga N. Vetchinnikova

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

цит/недостаточность витамина D (кальцидиола), избыточную секрецию ПТГ. Контроль гиперфосфатемии – важнейшая составляющая в коррекции вторичного ГПТ. Разработаны три способа для поддержания целевого уровня фосфора крови: ограничение содержания фосфора в пищевом рационе, увеличение выведения фосфора из организма в процессе диализной процедуры (для пациентов с ХБП 5 А ст.), использование медикаментозных средств для уменьшения всасывания фосфора в желудочно-кишечном тракте. Каждый из перечисленных способов имеет определенную эффективность и недостатки. Поддержание нейтрального кальциевого баланса достигается диетой, назначением кальциевых добавок и купированием недостаточности/дефицита витамина D, у пациентов с ХБП 5 (А) ст. добавляется индивидуальный подбор кальция в диализирующем растворе. Нативный витамин D обладает малой эффективностью для коррекции ГПТ на додиализном этапе ХБП и для этой цели не рекомендуется диализным пациентам. Коррекция недостаточности/дефицита кальцидиола проводится пищевыми и/или лекарственными формами нативного витамина D так же, как и в общей популяции. Использование активаторов рецепторов витамина D является общепризнанной тактикой контроля за функцией ОЩЖ, однако присущие им кальциемический и фосфатемический эффекты ограничивают их применение. Назначение активаторов рецепторов витамина D обосновано при тяжелом и прогрессирующем ГПТ у пациентов с ХБП 4-5 ст. Комбинация активатора рецепторов витамина D и кальциемиметика признана оптимальной стратегией лечения ГПТ у пациентов с ХБП 5 (А) ст. Хирургическое лечение – паратиреоидэктомия – выполняется пациентам с рефрактерным, резистентным к медикаментозной терапии ГПТ. Показания к хирургическому лечению формулируются на основании не только сывороточного уровня ПТГ, который четко не определен, но и клинической симптоматики и ГПТ-ассоциированных осложнений. Современная терапевтическая стратегия призвана повысить эффективность профилактики и лечения ХБП-ассоциированного ГПТ.

Abstract

Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) is a complex problem. Excessive suppression of the parathyroid glands (PTG) leads to the development of hypoparathyroidism and adynamic bone disease. On the contrary, an underestimation of the severity of SHPT can lead to a further increase in blood parathyroid hormone (PTH), the development of disorders of mineral and bone metabolism, cardiovascular and other pathologies, and the formation of tertiary HPT. The modern approach to the correction of SHPT is aimed at personalized prevention of organ damage and the development of tertiary HPT, increasing medical and social rehabilitation and reducing mortality in patients.

The therapeutic strategy for SHPT includes individual and simultaneous effects on the main pathogenic factors: hyperphosphatemia, hypocalcemia, vitamin D (calcidiol) deficiency/insufficiency, and excessive secretion of PTH. Control of hyperphosphatemia is essential for the control of SHPT. Current management options – diet and lifestyle changes, regular dialysis treatment, and use of phosphate binders have their benefits and limitations. Neutral calcium balance is maintained by diet, calcium supplements, vitamin D, and dialysate calcium. Native vitamin D has little efficacy in correcting SHPT in the pre-dialysis stage of CKD and is not recommended for dialysis patients. Vitamin D receptor activators (VDRA) are widely used for the treatment of SHPT. However, VDRA have calcemic and phosphatemic effects that limit their use to a subset of patients. VDRA are prescribed to patients with CKD 4-5 st. with the progression of SHPT. A combination of VDRA and a calcimimetic is recognized as the optimal strategy for SHPT in dialysis patients. Parathyroidectomy is performed in patients with refractory, drug-resistant SHPT. The indication for parathyroidectomy is not only the serum PTH level, which is not clearly defined but also clinical symptoms and HPT-associated complications.

A modern therapeutic strategy should increase the effectiveness of the prevention and treatment of CKD-associated HPT.

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, vitamin D, calcimimetics, parathyroidectomy

Введение

Профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) представляет собой сложную клиническую задачу. Только успешная трансплантация почки способна устранить причины, приводящие к разви-

тию этого тяжелого осложнения. Клиницисту важно помнить, что у пациента с ХБП повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови до определенного уровня (при додиализной ХБП неустановленного) является адаптивным ответом на снижение почечной функции и нарастающую устойчивость скелета к кальциемическому действию гормона (гипореак-

тивность к ПТГ). Чрезмерное подавление функции околотитовидных желез (ОЩЖ) чревато развитием гипопаратиреоза и адинамической костной болезни с характерными для них серьезными осложнениями. Наоборот, недооценка тяжести ГПТ и неадекватно проводимая его коррекция приведет к дальнейшему нарастанию сывороточного уровня ПТГ, гиперплазии ОЩЖ со снижением кальций-чувствительных рецепторов и рецепторов витамина D на её поверхности плотности, формированию автономного узла (третичный ГПТ) с последующей резистентностью к проводимой терапии. Поскольку рецепторы ПТГ располагаются в различных тканях, не только связанных с кальциевым гомеостазом, то неблагоприятные клинические проявления вторичного ГПТ разнообразны и не ограничиваются нарушением минерального и костного обмена. Получены веские доказательства тому, что чрезмерное повышение сывороточного уровня ПТГ через кальций-зависимые и кальций-независимые механизмы сопровождается широким спектром разнообразных нарушений – потерей костной массы с высоким риском костных переломов, развитием сердечно-сосудистой патологии, саркопении и мышечной слабости, белково-энергетической недостаточности, деменции, эритропоэтин-резистентной анемии, подавлением функции иммунной системы, снижением почечной функции и ранним началом диализной терапии, а у пациентов, перенесших трансплантацию почки, персистенцией вторичного ГПТ. Все эти клинические последствия ГПТ существенно снижают качество жизни и выживаемость пациентов с ХБП, требуют огромных финансовых затрат со стороны системы здравоохранения и подтверждают необходимость своевременного и адекватного лечения данного заболевания [1-6]. Таким образом, клиницисты не должны ожидать прогрессирования вторичного ГПТ, но и не должны стремиться к полной нормализации ПТГ крови у пациентов с ХБП 3-5 ст. и снижению ПТГ крови за пределы 2-кратной верхней границы референсного интервала у пациентов с ХБП 5 Д ст. [7].

За последние годы терапевтическая стратегия контроля вторичного ГПТ претерпела существенные сдвиги как у пациентов с додиализной ХБП, так и на этапе диализного лечения. Современный подход к коррекции этого серьезного осложнения ХБП направлен на персонализированное предотвращение органного поражения и развитие третичного ГПТ, повышение медицинской и социальной реабилитации и снижение летальности у пациентов. На сегодняшний день существует четкая рекомендация: лечебный алгоритм ГПТ основывается не на единичном определении ПТГ крови, а на одновременной оценке комплекса исследованных в динамике биохимических параметров (ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы – общей или костно-специфической, кальцидиола), выявлении тенденции из-

менения этих маркеров, анализе тяжести клинических проявлений и присоединившихся осложнений. В частности, следует тщательным образом анализировать характер, распространенность и тяжесть сопутствующей ГПТ костной патологии, которая имеет тесную связь с сердечно-сосудистой системой [7, 8].

Профилактика и лечение ХБП-ассоциированного ГПТ основывается на известных описанных в первой части лекции патофизиологических механизмах этого заболевания и включает:

- Контроль фосфатов сыворотки;
- Коррекция гипокальциемии;
- Коррекция дефицита/недостаточности витамина D (кальцидиола);
- Поддержание целевого уровня ПТГ крови.

Профилактика и коррекция гиперфосфатемии

Повышенное содержание фосфора в крови у пациентов с ХБП является важнейшим патогенетическим механизмом формирования вторичного ГПТ с его неблагоприятными клиническими и социальными последствиями. Помимо прямого и опосредованного стимулирующего воздействия на функцию ОЩЖ, гиперфосфатемия является также независимым фактором риска прогрессирования ХБП, развития сердечно-сосудистых заболеваний, повышенной летальности [4]. Все эти обстоятельства делают профилактику и коррекцию гиперфосфатемии первой линией в комплексном лечении вторичного ГПТ. Согласно последним международным и национальным клиническим рекомендациям, у пациентов с ХБП 3-5 ст. следует стремиться к поддержанию целевого уровня фосфора крови в нормальном референсном интервале для данной лаборатории [7, 9, 10]. Постулируется три краеугольных подхода для выполнения данной рекомендации (3D лечение – diet, dialysis, drugs) [11, 12]:

- Модификация диеты и образа жизни – ограничение содержания фосфора в пищевом рационе;
- Увеличение выведения фосфора из организма в процессе диализной процедуры (для пациентов с ХБП 5 Д ст.);
- Использование медикаментозных средств для уменьшения всасывания фосфора в кишечнике.

Ограничение содержания фосфора в пищевом рационе

Фосфор является важнейшим питательным веществом в рационе человека, он подразделяется на органический и неорганический. Источником органического фосфора являются животные и растительные белки, неорганического – различные пищевые добавки, содержащие фосфорную кислоту, фосфаты и полифосфаты. Поступление в организм обеих форм диетарного фосфора зависит от двух факторов [11, 13, 14]:

Таблица 1 | Table 1

Продукты с высоким содержанием фосфора (содержание фосфатов на 100 г порции) [11, 15]

Foods with high phosphorus content (phosphate content per 100 g serving) [11, 15]

Молочные продукты	Мясо и рыба	Бобовые и овощи	Прочее
Сыры (220-700 мг)	Консервированные сардины (489 мг)	Соевые бобы (180 мг)	Семена кунжута (616 мг)
Творог (116-143 мг)	Консервированный лосось (326 мг)	Грибы (140 мг)	Грецкие орехи (510 мг)
Йогурт, все виды (89-141 мг)	Свинина (173-294 мг)	Нут (130 мг)	Фисташки (500 мг)
Молоко (87-110 мг)	Телятина (237-258 мг)	Фасоль (103 мг)	Миндаль (440 мг)
	Говядина (178-231 мг)	Капуста (70 мг)	Порошок карри (260 мг)
	Тунец (138 мг)	Брокколи (60 мг)	Арахис (250 мг)
			Яичный желток (586 мг)
			Зерна злаков (120-360 мг)

- Потребляемого количества;
- Биодоступности.

Рекомендуемая суточное потребление фосфора для пациентов с ХБП 3-5 ст. составляет 800-1000 мг. В обычном пищевом рационе содержание фосфора пропорционально потребляемому белку. Для снижения поступления фосфора с пищей ограничиваются продукты с высоким его содержанием – рекомендуемый фосфорно-белковый коэффициент (соотношение в продукте фосфора и белка) не должен превышать 12-14 мг/г (табл. 1). Пациентам также следует знать, что определенное значение на диетическое ограничение фосфора оказывает процесс приготовления пищи: небольшой размер, замачивание и отваривание продукта снижает его фосфорно-белковый коэффициент. Однако, общее количество фосфора в пищевых продуктах не отражает истинного его поступления из желудочно-кишечного тракта в организм вследствие изменчивости процессов биодоступности, переваривания и усвоения [7, 9, 10, 15].

Биодоступность фосфора, т.е. доля поглощенного фосфора из желудочно-кишечного тракта в кровоток определяется многими факторами: источником пищи, способом её приготовления, наличием в продукте фосфат-содержащих добавок/консервантов и др. Наименьшую биодоступность фосфора имеет растительный белок (30-50%), в котором он связан с фитиновой кислотой, и отсутствие у человека необходимого для расщепления этого соединения фермента фитазы значительно ограничивает его желудочно-кишечную абсорбцию. Биодоступность фосфора возрастает при потреблении животного белка (60-90%) и достигает максимального значения (90-100%) для продуктов с фосфат-содержащими добавками («скрытый» фосфор). Фосфат-содержащие добавки (E 338-341; E 343; E 450-452) могут способствовать дополнительному всасыванию фосфора до 1000 мг/сут. Недавно опубликованное финское исследование убедительно продемонстрировало – до трети всех обработанных пищевых продуктов, в первую очередь мясные, содержат добавки неорганического фосфора. Чаще это потенциально наиболее вредные и легко усвояемые неорганические соединения фосфора такие, как лецитин (E 322), пирофосфат (E 450) и трифосфат (E 451); их кодовое

обозначение и отсутствие или недостаточно точное отражение в составе продукта питания создает трудности для пациента и консультирующего его врача [16]. Поглощение фосфора в довольно большом диапазоне имеет линейную зависимость от количества и биодоступности, однако оценить истинную абсорбцию фосфора по отношению к пищевому практически невозможно.

К дополнительному источнику фосфора у пациентов с ХБП относятся лекарственные средства. Многие антигипертензивные, сахароснижающие и другие классы препаратов имеют в своем составе фосфор (10 мг амлодипина содержит 120 мг фосфора, 10 мг лизиноприла – 32,6 мг, 100 мг ситаглиптина – 110 мг фосфора), причем содержание может различаться в зависимости от производителя. Нагрузка фосфором от принимаемых лекарственных средств может достигать 100 мг в сутки. Таким образом, основными принципами ограничения содержания фосфора в пищевом рационе у пациентов ХБП и вторичным ГПТ являются [13]:

- Тщательный контроль и учет всех основных и дополнительных источников поступления в организм фосфора;
- Введение в рацион некоторого количества растительного белка (в виде бобовых, орехов, цельнозерновых продуктов), в котором фосфор в значительной степени связан с фитиновой кислотой, при тщательном контроле сывороточного калия;
- Потребление животного белка с фосфорно-белковым коэффициентом, не превышающем 12-14 мг/кг;
- Отказ от продуктов с фосфат-содержащими добавками.

Для пациентов с ранними стадиями ХБП в большей степени важна препятствующая развитию вторичного ГПТ профилактика гиперфосфатемии, нежели нормализация повышенного сывороточного уровня фосфора. Этим пациентам следует стремиться к минимальному потреблению фосфора (не более 800 мг/сут.), которое может быть достигнуто за счет соблюдения мало/низкобелковой диеты и перечисленных выше принципов. Некоторое увеличение сывороточных концентраций ПТГ и фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) на этом этапе

также будет поддерживать уровень фосфора крови в пределах физиологической нормы. Выбор снижающих всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте лекарственных средств для пациентов с додиализной ХБП очень ограничен, а убедительные доказательства эффективности их использования для коррекции ГПТ пока не получены [7].

У пациентов с ХБП 5-5(Δ) ст. ситуация иная. Повышение сывороточных концентраций ГПТ и ФРФ23 недостаточно для контроля гиперфосфатемии, а пищевые потребности пациентов существенно изменяются – рекомендуется достаточное потребление белка (не менее 1,2 г/кг/сут.), что закономерно исключает ограниченное потребление пищевого фосфора. У диализного пациента будет существовать значительный разрыв между поглощением и выведением фосфора: при массе пациента 80 кг и фосфорно-белковом коэффициенте пищевых продуктов 12-14 мг/г суточное потребление фосфора составит 1152-1344 мг. Только небольшая часть поступившего с пищей фосфора будет удалена в процессе процедуры диализа. Поэтому большинство диализных пациентов нуждаются в назначении медикаментозных средств для уменьшения всасывания фосфора в желудочно-кишечном тракте.

Ограничение пищевого фосфора является важнейшей составляющей комплексной коррекции гиперфосфатемии. Это трудновыполнимая задача как для пациента, так и для лечащего врача. Пациента следует постоянно мотивировать к употреблению продуктов с наименьшим содержанием фосфора, низким соотношением фосфора к белку, но достаточной суточной дозой белка. Определенную роль может сыграть внедрение диетологических образовательных программ с участием профессионального диетолога-нефролога для обучения и повышения диетологической «грамотности» пациентов. В процессе проведения диетологической школы или индивидуального консультирования оцениваются нутритивные потребности пациента, выполняется коррекция диетического режима, обеспечивается создание устойчивых стереотипов рационального питания, составляются диетические меню. Опыт показывает полезность подобных мероприятий для снижения пищевого потребления фосфора у пациентов с ХБП 5 Δ стадии [17, 18].

Важно помнить, что строгое ограничение потребления фосфора позволяет в определенной степени контролировать его содержание в крови, препятствуя развитию и/или прогрессированию вторичного ГПТ, хотя не все исследователи согласны с таким положением. Поскольку потребление фосфора обычно соответствует потреблению белка, возрастает риск возникновения некоторых неблагоприятных последствий, особенно у пожилых пациентов. Установлено, что снижение потребления белка для поддержания целевой фосфатемии влечет за собой повышенные риски психических нарушений, бел-

ковой недостаточности и смертности (как на додиализных, так и на диализной стадиях ХБП), который может «перевесить» преимущества гипофосфатной диеты [19]. Другое неблагоприятное последствие пониженного диетарного поступления фосфора – компенсаторная активация NaPi2b-зависимого транспорта фосфатов в желудочно-кишечном тракте, снижающая эффективность гипофосфатной диеты.

В целом приверженность пациентов к гипофосфатной диете невысока, а её эффективность в профилактике гиперфосфатемии и поддержании референсного уровня фосфора крови недостаточна. Такая ситуация связана с несколькими факторами [11, 13]:

- Наряду с другими ограничениями (натрий, калий, углеводы для пациентов с сахарным диабетом), сужается выбор продуктов питания;
- Учет потребления фосфора с пищей является сложной и трудновыполнимой задачей для пациента;
- На абсорбцию фосфора из желудочно-кишечного тракта влияют многие факторы, учесть которые не представляется возможным;
- Современный рацион содержит большое количество «скрытых фосфатов» из пищевых добавок;
- Не все продукты имеют информацию о содержании в них фосфора и величине фосфорно-белкового коэффициента;
- Принцип здорового питания недостаточно доступен пациентам с невысоким социально-экономическим статусом, а недорогие популярные продукты питания содержат особенно большое количество фосфора.

Таким образом, ограничение содержания фосфора в пищевом рационе у пациентов с ХБП остается важнейшей рекомендацией для профилактики развития и прогрессирования вторичного ГПТ, хотя она имеет слабый уровень доказательств и базируется, главным образом, на участии гиперфосфатемии в патогенезе этого осложнения. Необходим правильный подход к ограничению содержания фосфора в пищевом рационе путем индивидуализации диетических рекомендаций в зависимости от возраста, стадии ХБП, тяжести вторичного ГПТ и сопутствующих заболеваний.

Удаление фосфора в процессе диализа

При стандартном режиме гемодиализа (ГД) (12 час/нед.) удаляется 2100-2700 мг/нед. фосфора при еженедельной нагрузке организма приблизительно в 5000 мг (при поступлении с пищей 1000 мг/сут и скорости всасывания в желудочно-кишечном тракте 70%). Такое небольшое удаление связано с тем, что фосфор находится преимущественно внутриклеточно, похож на среднюю молекулу, имеет отрицательный заряд, что приводит к снижению диализного клиренса.

Таблица 2 | Table 2

Модальность диализной терапии и выведение фосфора из организма (цитировано по [11])
Modality of dialysis therapy and phosphorus excretion from the body (quoted by [11])

Модальность диализа	Режим	Удаление фосфора (мг/нед.)
Стандартный гемодиализ	3 × 4 час.	1572 ± 366
Продленный гемодиализ	3 × 5 час.	3400 ± 647
Короткий ежедневный гемодиализ	6 × 3 час.	2452 ± 720
Ночной ежедневный гемодиализ	6 × 6-8 час.	8000 ± 2800
Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ	24 час.	2790 ± 1022
Автоматизированный перитонеальный диализ	18,5 ± 7,3 час.	2739 ± 1042
Постоянный циклический перитонеальный диализ	18,5 ± 7,3 час.	2739 ± 1042

Существенное влияние на удаление фосфора оказывают продолжительность и частота диализа. Проведение еженощного или трехразового ночного продленного ГД вызывает значительное (статистически значимое) снижение сывороточного фосфора, но такой режим не всегда удобен и выполним для ГД-центра и пациентов. Определенное значение в лечении вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Д) ст. придется выбору метода диализа. Некоторые исследования продемонстрировали более высокую способность гемодиализации к удалению фосфора. Перитонеальный диализ приводит к хорошему удалению фосфора, причем постоянный амбулаторный перитонеальный диализ немного более эффективен, чем автоматизированный перитонеальный диализ, особенно у пациентов с низкими транспортными свойствами брюшины [11, 20]. Выведение фосфора в зависимости от модальности гемо- и перитонеального диализа представлено в таблице 2.

Таким образом, увеличение выведения фосфора на диализе может быть достигнуто за счет интенсификации режима ГД: увеличения продолжительности или частоты сеансов, использования высокопроницаемых диализных мембран, дополнительного проведения гемофильтрации. У пациентов с ХБП 5 (Д) ст. гипофосфатная диета и оптимизация диализной программы не всегда надежны в стойком обеспечении целевого уровня фосфора крови, и большинство пациентов сохраняют положительный фосфорный баланс/гиперфосфатемию. Для улучшения контроля за уровнем фосфатемии у этих пациентов используют лекарственные средства, уменьшающие всасывания фосфора в желудочно-кишечном тракте.

Уменьшения всасывания фосфора в кишечнике

Фосфат-связывающие препараты (ФСП) являются основными лекарственными средствами для снижения сывороточного фосфора у диализных пациентов. Показание к назначению ФСП у пациентов с ХБП 5 Д ст. – появление прогрессирующей или наличие стойкой гиперфосфатемии [7].

Существует большой выбор лекарственных средств, которые снижают всасывание фосфора из желудочно-кишечного тракта (табл. 3) [11, 20, 21]. Выделяют две основные группы ФСП:

- ФСП, содержащие кальций;
- ФСП, не содержащие кальций.

Первая группа препаратов представляет собой соли анионных соединений, связанные с кальцием или кальцием и магнием, вторая – соли анионных соединений, связанные с другими катионами (железо, лантан) или полимером с высоким сродством к фосфору (севеламер). Каждая из групп ФСП имеет свои преимущества и недостатки, обусловленные механизмом действия, эффективностью, наличием побочных явлений, степенью системной абсорбции, суточной дозой и стоимостью, но обе они практически сопоставимы по способности снижать кишечную абсорбцию фосфора. Не все перечисленные в таблице ФСП зарегистрированы в России.

Содержащие кальций ФСП, благодаря своей эффективности и доступности, широко применялись долгие годы. Они характеризуются оптимальным соотношением цена/эффект. В настоящее время рекомендовано ограничить их использование из-за способности вызывать положительный кальциевый баланс и повышать риск развития динамической болезни скелета, сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистую летальность [7].

Гидроксид алюминия – первый безкальциевый ФСП с высокой абсорбирующей активностью и небольшой стоимостью. Однако высокий риск серьезных нежелательных явлений при длительном приеме ограничивает его широкое применение в клинической практике. Зарегистрированный в России гидроксид алюминия не имеет показания для коррекции гиперфосфатемии у пациентов с ХБП.

Предпочтение следует отдавать безкальциевым ФСП – севеламеру, лантана карбонату, железосодержащим средствам. Крупные мета-анализы продемонстрировали снижение риска смертности от всех причин, частоты госпитализаций и эпизодов гиперкальциемии у пациентов на фоне лечения севеламером по сравнению с пациентами, принимающими кальций-содержащие ФСП [22-26].

Таблица 3 | Table 3

Препараты, уменьшающие всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте [11, 20]
Drugs that reduce the absorption of phosphorus in the gastrointestinal tract (phosphate binders) [11, 20]

Фосфат-связывающий препарат	Содержание активного вещества	Рекомендуемая суточная доза	Преимущества	Побочные явления
<i>Кальцийсодержащие ФСП</i>				
Кальция карбонат	400 мг элементарного кальция в 1 г	2-3 г	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошая эффективность • Коррекция гипокальциемии 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкальциемия/положительный кальциевый баланс
Кальция ацетат	250 мг элементарного кальция в 1 г	1,5-3 г	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая стоимость • Доступность 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск сердечно-сосудистой кальцификации и летальности • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Риск адинамической болезни скелета
Магния карбонат/ Кальция ацетат	110 мг элементарного кальция, 60 мг элементарного магния в табл.	3-9 табл.	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошая эффективность • Низкая нагрузка кальцием 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Риск гипермагниемия • Высокая стоимость
<i>Кальций-несодержащие ФСП</i>				
Алюминия гидроксид*	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая эффективность • Низкая стоимость 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты (токсичность) со стороны нервной, кроветворной, костной систем
Севеламера гидрохлорид	-	1,2-2,4 г	<ul style="list-style-type: none"> • Нет системной абсорбции • Снижение риска сосудистой кальцификации • Снижение уровня холестерина ЛПНП 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Высокая таблетированная нагрузка • Высокая стоимость • Связывает жирорастворимые витамины • Риск метаболического ацидоза
Севеламера карбонат	-	2,4 г	<ul style="list-style-type: none"> • То же, что севеламера гидрохлорид • Уменьшение метаболического ацидоза 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Высокая стоимость • Высокая таблетированная нагрузка
Железа оксигидроксид сахарозы и крахмала	500 мг железа в табл.	1,5-2 г	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошая эффективность • Минимальная системная абсорбция • Снижение таблетированной нагрузки • Отсутствует перегрузка железом 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость • Повышенная моторика ЖКТ, диарея
Цитрат железа*	-		<ul style="list-style-type: none"> • Хорошая эффективность • Восполнение дефицита железа 	<ul style="list-style-type: none"> • Системная абсорбция с возможностью перегрузки железом • Высокая таблетированная нагрузка
Лантана карбонат*	500, 750, 1000 мг элементарного лантана в табл.	1,5-3 г	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая эффективность 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Высокая стоимость • Системная абсорбция (возможна) • Накопление в костях • Трудность приема (жевать)
Никотинамид*	-	1-1,5 г	<ul style="list-style-type: none"> • Сравнимая с севеламером эффективность • Простота приема (независимо от потребления пищи, однократно в день) • Снижение таблетированной нагрузки • Возможность комбинации с другими ФСП 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, диарея) • Тромбоцитопения
Тенапанор*	-	2-20-60 мг	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие системного воздействия • Дозозависимое снижение сывороточного фосфора 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, диарея)

* Государственная регистрация в России отсутствует; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

В последние годы широкое применение получили ФСП на основе железа, которые показали высокую эффективность, хорошую переносимость и удовлетворительный профиль безопасности, сравнимый с таковыми при использовании севеламера [24, 27]. В частности, железа оксигидроксид сахарозы и крахмала обеспечивает достижение нормофосфатемии практически у всех пациентов и хорошо сочетается с другими ФСП. Большим преимуществом железо содержащих ФСП является уменьшение суточного приема таблеток. Известно, что необходимость приема большого количества таблеток, половина из которых составляют ФСП, ухудшает приверженность к лечению и качество жизни пациентов [28-30].

Назначение ФСП, не содержащих кальция, показано следующим пациентам:

- Имеющим явную гиперкальциемию или склонность к ней;
- При быстром снижении сывороточного ПТГ и риске развития гипопаратиреоза;
- При риске развития или уже имеющимися сосудистой кальцификацией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

К настоящему моменту получены первые доказательства того, что при проведении коррекции гиперфосфатемии с использованием ФСП у пациентов с ХБП 5 (А) ст. наблюдается уменьшение выраженности вторичного ГПТ [26, 31]. При выборе ФСП целесообразно учитывать все «за» и «против» для каждого из них: состав, эффективность, включая фосфат-связывающую способность, влияние на сосудистую кальцификацию, профиль безопасности, таблетированную нагрузку, стоимость и пр. (табл. 3). Некоторым пациентам показана комбинация из разных групп ФСП. В целом все используемые в клинической практике ФСП обладают хорошо зарекомендованной эффективностью, но, в то же время, не все принимающие их пациенты достигают целевого диапазона фосфора крови. Существует несколько объясняющих эту ситуацию причин [11]:

- ФСП наиболее эффективны при потреблении фосфатов с пищей <1000 мг/сут.; при потреблении фосфатов ≥2000 мг/сут. их эффективность уменьшается, и гиперфосфатемия может сохраняться;
- Неправильный режим приема ФСП: их следует принимать незадолго до или во время приема пищи для достижения максимального результата и минимизации нежелательных явлений;
- Ограниченная фосфат-связывающая способность препаратов, которая требует приема большого количества таблеток;
- Низкая приверженность к фосфат-связывающей терапии из-за необходимости приема большого количества лекарственных средств (коморбидные пациенты) или нарушения всасывания других лекарственных препаратов;

- ФСП уменьшают всасывание в желудочно-кишечном тракте фосфора, поступившего с пищей, но они не оказывают влияния на фосфор, поступивший в кровоток вследствие повышенной костной резорбции при недостаточно контролируемом ГПТ;

- Прием ФСП, равно как и диетические ограничения фосфора, может привести к компенсаторной активации Na-Pi-2b-зависимого транспорта фосфатов в желудочно-кишечном тракте, снижая эффективность фосфат-связывающей терапии.

Сохраняющиеся трудности в достижении целевого уровня сывороточного фосфора у диализной популяции пациентов привели к появлению нового класса лекарственных средств, которые подавляют абсорбцию фосфора из желудочно-кишечного тракта:

- Блокатор пассивного кишечного параклеточного транспорта (тенапанор, одобрен U.S. Food and Drug Administration в 2019 г.), представляющий собой низкомолекулярный ингибитор натриево-водородного ионообменника изоформы 3 (NHE3);
- Блокаторы активного натрий-зависимого транс-клеточного транспорта (никотиновая кислота, никотинамид), ингибирующие кишечный ко-транспортер Na-Pi-2b.

Полученные в предварительных клинических испытаниях данные свидетельствуют о том, что и тенапанор и никотинамид удовлетворительно снижают сывороточный фосфор у пациентов с ХБП 5 (А) ст. и обладают приемлемым профилем безопасности; оценка их эффективности и безопасности продолжается. Очень вероятно, что в будущем ингибиторы желудочно-кишечного всасывания фосфатов займут определенное место в коррекции гиперфосфатемии и в комплексном лечении вторичного ГПТ у пациентов с ХБП [12, 32-34].

Таким образом, стратегия поддержания целевого уровня фосфатемии, направленная на торможение развития и/или прогрессирования вторичного ГПТ, включает три подхода – ограничение содержания фосфора в пищевом рационе, оптимизация диализной программы и назначение ФСП, у каждого из которых есть свои преимущества и ограничения (табл. 4).

Коррекция кальциемии

Кальций является основным фактором, контролирующим секрецию ПТГ; снижение его содержания в крови, характерное для ХБП, способствует развитию и прогрессированию вторичного ГПТ. Целевой уровень сывороточного кальция у пациентов с ХБП имеет узкий диапазон, который, в свою очередь, не обязательно отражает кальциевый баланс организма. Различные пищевые источники кальция и принимаемые лекарственные средства, влияющие

Таблица 4 | Table 4

Стратегия поддержания целевого уровня фосфатемии у пациентов с ХБП и вторичным ГПТ
Strategies to maintain target levels of phosphatemia in patients with CKD and secondary HPT

Способ	Эффективность	Недостаток
Гипофосфатная диета	• Хорошая у пациентов с ХБП 3-4 ст.	• Недостаточна у пациентов с ХБП 5 (Д) ст.
Интенсивный режим диализной программы	• Увеличение удаления фосфора • Уменьшение потребности в ФСП	• Отсутствие возможности диализного центра • Снижение комплаентности пациентов • Увеличение стоимости лечения
Фосфат-связывающие препараты	• Хорошая в отношении диетарного фосфора	• Не оказывают влияния на фосфор, поступающий в кровотоки из костей • Увеличивают лекарственную нагрузку • Снижают комплаентность пациента • Могут нарушать всасывание других лекарственных препаратов • Высокая стоимость безкальциевых ФСП

на его содержание в организме (продукты, препараты витамина D, кальцимитетики, кальций-содержащие ФСП) усложняют обеспечение нормального уровня кальция в крови. У пациентов с ХБП 3-4 ст. для поддержания нейтрального кальциевого баланса рекомендуется общее потребление элементарного кальция в количестве 800-1000 мг/сутки, что достигается диетой (продукты, богатые кальцием), назначением кальциевых добавок и купированием недостаточности/дефицита витамина D путем назначения его нативной формы (эрго- или холекальциферол).

У пациентов с ХБП 5 Д ст. важное значение для кальциевого баланса имеет кальций, содержащийся в диализирующем растворе. В настоящее время предлагаемая концентрация кальция в диализате для гемо- и перитонеального диализа составляет 1,25-1,5 ммоль/л, выбор её оптимального значения для конкретного пациента представляет трудную для лечащего врача задачу. При оценке сывороточного кальция, наряду с кальцием диализата, следует учитывать одновременное применение ФСП, аналогов витамина D и кальцимитетиков во избежание гипер- или гипокальциемии. Индивидуальный подбор кальция в диализирующем растворе может быть использован в качестве дополнительной опции для обеспечения целевого сывороточного кальция [7, 14].

У всех пациентов с ХБП важно избегать, с одной стороны, недостаточной коррекции гипокальциемии, вызывающей развитие/прогрессирование вторичного ГПТ, с другой – избыточной коррекции гипокальциемии, приводящей к положительному кальциевому балансу с риском возникновения внескелетной, в том числе, сердечно-сосудистой кальцификации. При выявлении стойкой гиперкальциемии устанавливается и устраняется её причина. При подтверждении третичного ГПТ пациенту следует планировать хирургическое лечение.

Контроль паратиреоидного гормона

Контроль ПТГ крови осуществляется медикаментозным и/или хирургическим способами. В насто-

ящее время используется два класса лекарственных средств для лечения вторичного ГПТ у пациентов с ХБП (табл. 5):

- Природный витамин D и его синтетические аналоги;
- Кальцимитетики.

Коррекция недостаточности/дефицита витамина D – 25(ОН)-витамина D/кальцидиола

Недостаточность/дефицит витамина D (кальцидиола) – распространенная ситуация среди пациентов с ХБП, встречающаяся чаще, чем в общей популяции. Несмотря на доказанное участие недостаточности/дефицита витамина D в генезе ГПТ у этих пациентов, нормализация его сывороточного содержания путем назначения нативной формы (эргокальциферол, холекальциферол) оказывало неоднозначное влияние на ПТГ крови [36, 37]. Имеются отдельные данные, что низкий уровень сывороточного кальцидиола способствует формированию вторичного ГПТ, а своевременное восполнение его недостаточности/дефицита на додиализных стадиях ХБП препятствует развитию и/или прогрессированию ГПТ. В частности, недавнее рандомизированное клиническое исследование, включившее 95 пациентов с ХБП 3-4 ст. и продолжавшееся 12 недель, продемонстрировало стабильные уровни ПТГ и кальция крови, а также значительное увеличение кальцидиола в группе пациентов, принимавших холекальциферол 8000 МЕ/сут., в то время, как в плацебо-группе сывороточная концентрация кальцидиола оставалась без изменений, а сывороточная концентрация ПТГ увеличивалась с $13,1 \pm 9$ пмоль/л до $15,2 \pm 11$ пмоль/л [38]. Авторы заключили, что лечение высокими суточными дозами холекальциферола у больных с ХБП 3-4 ст. останавливает прогрессирование ГПТ и не вызывает гиперкальциемии или других побочных эффектов. Однако следует отметить небольшую по численности когорту пациентов, участвующих в этом исследовании, и небольшую

Таблица 5 | Table 5

Медикаментозная терапия вторичного ГПТ у пациентов с ХБП [35, 36]
Drug therapy of secondary HPT in patients with CKD [35, 36]

Класс лекарственных средств/Препараты	Показания к назначению	Механизм действия
Нативный или пищевой витамин D Холекальциферол Эргокальциферол	<ul style="list-style-type: none"> Лечение/профилактика недостаточности/дефицита витамина D Торможение прогрессирования ГПТ при ХБП 3-4 ст. (при высокой суточной дозе) 	Активация в печени и почках
25 гидроксिवитамин D/D прогормон Кальцифедиол* (доступен в Европе, США)	<ul style="list-style-type: none"> Лечение/профилактика недостаточности/дефицита витамина D Лечение вторичного ГПТ при ХБП 3-4 ст. и сывороточном содержании кальцидиола менее 30 нг/мл 	Активация в почках, некоторых других органах и тканях
Активная форма витамина D (D-гормон) Кальцитриол	<ul style="list-style-type: none"> Лечение вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 3-5-5 (Д) ст. 	Не требует активации Напрямую связывается с рецептором витамина D
Синтетические аналоги витамина D Парикальцитол (селективный агонист витамин D-рецепторов) Альфакальцидол (неселективный агонист витамин D-рецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> Лечение вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 3-5-5 (Д) ст. Лечение вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 3-4 ст. после трансплантации почки 	Активация в печени необходима для альфакальцидиола Вызывают активацию витамин D-рецепторов
Кальцимитетики Цинакальцет Этелкальцетид	<ul style="list-style-type: none"> Лечение вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Д) ст. 	Оказывают моделирующее действие на кальций-чувствительные рецепторы, повышают чувствительность ОЩЖ к циркулирующему кальцию, подавляя секрецию ПТГ

* Государственная регистрация в России отсутствует

продолжительность наблюдения. Опубликованные позже мета-анализы рандомизированных клинических исследований по применению нативного витамина D для лечения ГПТ у пациентов с додиализной ХБП зафиксировали лишь небольшое (недостовверное) снижение ПТГ крови в исследуемой группе по сравнению с его исходным уровнем. Возможно, это снижение было не абсолютным, а регистрировалось на фоне увеличения сывороточной концентрации гормона в контрольной группе [39, 40].

Таким образом, нативный витамин D при вторичном ГПТ на додиализном этапе ХБП не всегда эффективен. Такой результат может быть связан с исходной тяжестью заболевания, скоростью его прогрессирования, а также с особенностями метаболизма нативной формы витамина D. Известно, что эта форма подвергается сложным превращениям в организме и может не обеспечивать должного сывороточного уровня кальцидиола, что ограничивает его супрессивное влияние на функцию ОЩЖ и синтез ПТГ. На сегодняшний день целевой уровень витамина D (кальцидиола) у пациентов с ХБП, достаточный для контроля целевого ПТГ, остается не установленным. Очень вероятно, что подобно ПТГ крови, сывороточное содержание витамина D, необходимого для обеспечения оптимальной функции ОЩЖ, должно быть несколько выше, чем в общей популяции, что и было установлено у пациентов с ХБП 3-5 ст. и реципиентов почечного трансплантата [41-43]. У пациентов с ХБП 5 (Д) ст.,

по-видимому, в силу сложного генеза вторичного ГПТ и участия в нем многих механизмов помимо недостаточности/дефицита витамина D, терапевтическая эффективность нативной формы витамина D ограничена и его назначение не рекомендуется [7].

Несмотря на спорную терапевтическую эффективность нативного витамина D при ХБП-ассоциированном ГПТ его назначение целесообразно для коррекции недостаточности/дефицита кальцидиола (особенно при большой протеинурии). Назначение нативной формы витамина D преследует две цели: во-первых, воздействие на модифицируемый фактор риска развития вторичного ГПТ на ранних стадиях ХБП, во-вторых, кальцидиол является не только предшественником синтезируемого в почках кальцитриола, но и его активной формы, вырабатываемой в других тканях, где он оказывает паракринные и/или аутокринные эффекты.

Коррекция недостаточности/дефицита витамина D проводится по принципам, разработанным для общей популяции. В настоящее время действуют рекомендации Российской ассоциацией эндокринологов: адекватные сывороточные уровни витамина составляют D – 30-100 нг/мл [14, 44]. Справедливо отметить, что существует и другая точка зрения группы специалистов по оценке и лечению недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с ХБП 3-4 ст. в контексте с функцией ОЩЖ [45]. Согласно этой точке зрения, клиницистам следует классифицировать следующие уровни витамина D в крови:

- Адекватный уровень (сывороточный уровень кальцидиола >20 нг/мл) без повышения ПТГ крови, который не требует коррекции;
- Дефицитный уровень (сывороточный уровень кальцидиола <15 нг/мл), который следует восполнять, независимо от уровня ПТГ крови;
- Промежуточный уровень (сывороточный уровень кальцидиола 15-20 нг/мл), который может не требовать коррекции, если нет повышения ПТГ крови.

Недавно в Европе, США и Канаде зарегистрирована новая лекарственная форма 25 (ОН) витамина D – кальцифедиол с пролонгированным высвобождением – для коррекции недостаточности/дефицита витамина D и лечения вторичного ГПТ в сочетании с дефицитом витамина D (сывороточный кальцидиол <30 нг/мл) у пациентов с ХБП 3-4 ст. Кальцифедиол с пролонгированным высвобождением представляет собой пероральную форму природного предшественника (или прогормона) активного витамина D (кальцитриола) и в отличие от эрго- и холекальциферола обладает лучшей биодоступностью. Проведенные рандомизированные клинические исследования и экономический анализ продемонстрировали удовлетворительную эффективность кальцифедиола для лечения вторичного ГПТ и коррекции дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХБП 3-4 ст., хорошую переносимость препарата, отсутствие значительных побочных эффектов, включая минимальное влияние на сывороточные уровни кальция и фосфора, а также возможную экономическую перспективность в сравнении с парикальцитолом [35, 46]. Хорошие результаты получены при лечении кальцифедиолом вторичного ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки [47].

Неселективные/селективные активаторы рецепторов витамина D

Использование активаторов рецепторов витамина D – общепризнанная тактика контроля за функцией ОЩЖ у пациентов с ХБП. Неселективные активаторы рецепторов витамина D (кальцитриол и его синтетические аналоги) давно внедрены в клиническую практику. Они подавляют синтез ПТГ напрямую, связываясь с рецептором витамина D в ОЩЖ и опосредованно за счет увеличения абсорбции кальция из кишечника. Хорошая эффективность этого класса препаратов в коррекции гипокальциемии и подавлении синтеза ПТГ продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с додиализной и диализной ХБП [36]. Результаты проведенного нами ранее в отсутствие регистрации в России селективного агониста рецепторов витамина D и кальцимиметиков небольшого наблюдательного исследования по анализу эффективности неселективного активатора ре-

цепторов витамина D для лечения ГПТ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию перитонеальным диализом, оказались созвучны с опубликованными зарубежными данными [48].

В последние несколько лет пересмотрены подходы к применению неселективных активаторов рецепторов витамина D у пациентов с додиализной ХБП: не рекомендуется рутинное профилактическое назначение этой группы препаратов во избежание гиперкальциемии с высоким риском сердечно-сосудистой кальцификации и избыточного подавления функции ОЩЖ с развитием гипопаратиреоза и адинамической болезни скелета. Назначение кальцитриола и синтетических аналогов витамина D обосновано только при тяжелом и прогрессирующем ГПТ у пациентов с ХБП 4-5 ст. [7]. Однако отношение к этой рекомендации остается спорным: во-первых, потому что четкого определения «тяжелый и прогрессирующий вторичный ГПТ» пока не существует, и во-вторых, потому что высокий уровень сывороточного ПТГ у пациентов с ХБП 5 ст. перед началом гемодиализа прогнозирует высокую частоту стойкого ГПТ через год гемодиализной терапии [37, 49, 50]. Следовательно, на всем этапе додиализной ХБП необходимы регулярный контроль за функцией ОЩЖ, сывороточными концентрациями кальция, фосфора, витамина D, активная профилактика и, при необходимости, лечение вторичного ГПТ.

К настоящему времени получено много доказательств тому, что применение кальцитриола и его синтетического аналога – альфакальцидиола – связано не только с высоким риском развития гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гипопаратиреоза, но может осложниться формированием резистентности к проводимой терапии из-за снижения экспрессии рецепторов витамина D на поверхности ОЩЖ вследствие её диффузно-узловой гиперплазии, а это ограничивает использование этих препаратов при тяжелом ГПТ. В отдельных случаях при возникновении резистентности к альфакальцидолу для продолжения эффективного контроля за функцией ОЩЖ целесообразен переход на прием кальцитриола.

Селективный агонист витамин-D-рецепторов (парикальцитол) обладает более широким «терапевтическим окном» и минимальным риском развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, нежели кальцитриол и альфакальцидол. Селективность парикальцитола проявляется в тканевой избирательности ОЩЖ, позволяющей более интенсивно ингибировать синтез и секрецию ПТГ с меньшим его влиянием на кишечник и кости, которое составляет всего лишь 1/10 от действия кальцитриола. Кроме того, наличие внутривенной формы парикальцитола повышает приверженность пациентов к лечению и улучшает контроль ГПТ [36].

На сегодняшний день парикальцитол представляет собой «универсальное» антипаратиреонное

лекарственное средство. Клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы подтвердили высокую эффективность и безопасность парикальцитола для коррекции ГПТ у пациентов на всех этапах ХБП: додиализном, диализном и после трансплантации почки [51-55]. В одном небольшом мета-анализе, опубликованном в последнее время, включившем 7 исследований, сообщается, что парикальцитол (456 пациентов) и цинакальцет (412 пациентов) были одинаково эффективны в снижении уровня ПТГ крови. При этом лечение парикальцитолом оказалось менее затратным и с меньшей встречаемостью побочных явлений, нежели лечение цинакальцетом [56]. Экономическое преимущество парикальцитола в сравнении с комбинацией кальцитриола и цинакальцета получило подтверждение в работе китайских исследователей, показавших улучшение качества жизни при меньших финансовых затратах при лечении ГПТ парикальцитолом [57].

Таким образом, назначение парикальцитола для коррекции ГПТ у пациентов с ХБП эффективно в плане подавления функции ОЩЖ, экономически выгодно и предпочтительно с точки зрения стоимости препарата, профиля побочных эффектов и дополнительных затрат на лечение осложнений ГПТ и коррекцию нежелательных явлений. Показаниями к назначению парикальцитола при условии целевых значений кальция и фосфора крови служат:

- Тяжелый прогрессирующий ГПТ у пациентов с ХБП 4-5 ст.;
- ГПТ у пациентов с ХБП 5 Д ст.;
- Развитие гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии при лечении ГПТ неселективными активаторами рецепторов витамина D;
- Формирование резистентного ГПТ при лечении неселективными активаторами рецепторов витамина D;
- Проведение комбинированной терапии с кальцимитетиками у пациентов с ХБП 5 Д ст.;
- Вторичный ГПТ у реципиентов с функцией трансплантированной почки, соответствующей ХБП 4-5 ст.

Кальцимитетики

Идентификация и клонирование кальций-чувствительных рецепторов, расположенных на поверхности ОЩЖ, привели к созданию нового класса антипаратиреонидных препаратов – кальцимитетиков. Первый представитель этого класса – цинакальцет вызывает аллостерическую модуляцию кальций-чувствительных рецепторов, повышает их чувствительность к внеклеточному кальцию и, тем самым, ингибирует секрецию ПТГ. Опубликованные к настоящему времени многочисленные мета-анализы, рандомизированные клинические и наблюдательные исследования, в том числе и наше собствен-

ное, убедительно показали высокую эффективность цинакальцета в коррекции вторичного ГПТ [58-60]. Позже появился второй препарат – этелкальцетид, представляющий собой синтетический агонист кальций-чувствительных рецепторов. Он взаимодействует с внеклеточным доменом кальций-чувствительных рецепторов, вызывая их активацию. Этелкальцетид демонстрирует некоторые преимущества перед цинакальцетом в отношении терапевтической эффективности при среднетяжелом и тяжелом ГПТ, имеет более длительный период полувыведения и предназначен для внутривенного введения. Последнее улучшает приверженность пациентов к лечению [61-63].

Более чем 15-летний опыт применения кальцимитетиков для коррекции вторичного ГПТ у диализных пациентов показал, что препараты этой группы эффективно подавляют функцию ОЩЖ и секрецию ПТГ, вызывая целый ряд связанных с этим благоприятных клинических и физиологических эффектов [58, 60]. К ним относятся:

- Подавление пролиферации паратироцитов и торможение развития и/или прогрессирования гиперплазии ОЩЖ (третичного ГПТ), уменьшение объема железы, но механизм этого эффекта пока не ясен;
- Увеличение экспрессии на поверхности ОЩЖ кальций-чувствительных и витамин-D рецепторов;
- Увеличение минерализации костей скелета, улучшение состояния костного метаболизма и как следствие уменьшение выраженности высокообменной костной болезни;
- Снижение риска возникновения костных переломов;
- Уменьшение потребности в паратиреоидэктомии;
- Замедление прогрессирования внескелетной (сосудистой) кальцификации;
- Уменьшение потребности в госпитализациях;
- Ингибирование мобилизации кальция и фосфора из кости из-за подавления синтеза ПТГ и снижение их уровней в крови;
- Снижение сывороточного уровня ФРФ23.

Показаниями для назначения кальцимитетиков служат:

- Умеренно тяжелый и тяжелый протекающий со стойкой гиперфосфатемией ГПТ у пациентов с ХБП на этапе диализной терапии;
- Проведение комбинированной терапии с неселективными и селективными активаторами рецепторов витамина D;
- Персистирующий или рецидивирующий ГПТ после перенесенной ПТЭ у диализных пациентов;
- Отдельным показанием для этелкальцетида является низкая приверженность к лечению цинакальцетом вследствие стойких желудочно-кишечных расстройств;

- Отдельным показанием для временного назначения цинакальцета является третичный ГПТ, протекающий с гиперкальциемией, у пациентов после трансплантации почки (off-label) [64].

К нежелательным побочным эффектам кальцимиметиков относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) и потенциально опасная для жизни гипокальциемия, что существенно влияет на приверженность пациентов к лечению этими препаратами. Цинакальцет имеет более высокую частоту желудочно-кишечных расстройств, этелкальцитид – более высокую частоту гипокальциемии. Еще одна особенность терапии кальцимиметиками вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Δ) ст. – большие финансовые затраты [60-63].

Современным принципом медикаментозной коррекции вторичного ГПТ тяжелого течения у пациентов с ХБП 5(Δ) ст. является использование комбинации лекарственных препаратов обоих классов – активаторов рецепторов витамина D и кальцимиметиков. Согласно выпущенным в 2017 г. обновлениям клинических рекомендаций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) по минерально-костным нарушениям при ХБП и агонисты витамина-D-рецепторов, и кальцимиметики являются ГПТ-снижающими препаратами выбора первой линии для пациентов с ХБП 5 Δ ст. [7]. Комбинированная медикаментозная терапия позволяет:

- Усилить антипаратиреоидный эффект за счет различного механизма действия препаратов;
- Нивелировать нежелательные явления каждого из лекарственных средств, в частности, сохранить целевой уровень кальция и фосфора крови (аналоги витамина D могут привести к гиперкальциемии и гиперфосфатемии, тогда как кальцимиметики – к гипокальциемии и гипофосфатемии);
- Достичь оптимального соотношения эффективность/стоимость.

Паратиреоидэктомия

При длительной декомпенсации вторичного ГПТ и развитии диффузно-узловой/узловой гиперплазии ОЩЖ коррекция основных модифицируемых факторов – гиперфосфатемии, гипокальциемии, дефицита витамина D – и назначение ГПТ-снижающих препаратов не способны замедлить прогрессирования заболевания. Таким образом, формируется когорта пациентов с рефрактерным, резистентным к медикаментозной терапии ГПТ, которые нуждаются в хирургическом лечении [7]. Субтотальная ПТЭ для лечения вторичного ГПТ при ХБП впервые описана в 1960 г., тотальная с ауто-трансплантацией фрагмента ОЩЖ – спустя 8 лет. Первая в России субтотальная ПТЭ при вторичном ГПТ выполнена в 1979 г. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского у пациента с терминальной

почечной недостаточностью, получающего лечение программным гемодиализом. Показанием к ПТЭ послужили тяжелого течения ГПТ и гиперкальциемия. Спустя полгода пациенту была трансплантирована трушная почка, удовлетворительная функция которой регистрировалась на протяжении 25 лет.

Предполагается, что ПТЭ необходима приблизительно 15% пациентов через 10 лет и 38% – после 20 лет непрерывной диализной терапии [65]. К определению показаний для направления на хирургическое лечение пациента с ГПТ нужно подходить тщательно и индивидуально. На сегодняшний день не существует общепринятого сывороточного уровня ГПТ, определяющего понятие «рефрактерный» ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Δ) ст. Например, рекомендации Японского общества диализной терапии считают таковым ГПТ >500 пг/мл, авторы некоторых публикаций – ГПТ >800 пг/мл, но допускаются и более высокие значения ГПТ крови (800-1000 пг/мл), чтобы диагностировать рефрактерный ГПТ и обсуждать выполнение ПТЭ. Помимо сывороточного уровня ГПТ должны учитываться клинико-лабораторная симптоматика и ГПТ-ассоциированные осложнения – костно-мышечные нарушения, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, внескелетная кальцификация, кальцинирующей уремической артериолопатия (кальцифилаксия), анемия и др., которые усиливают показания к ПТЭ при более низких уровнях ГПТ крови. Однако некоторые нарушения у пациентов с ХБП имеют многофакторное происхождение и обусловлены не только ГПТ, поэтому в отсутствие стойкого и значительного повышения ГПТ крови не могут считаться показанием к ПТЭ [66-69].

Суммируя сказанное, показанием к выполнению ПТЭ у диализных пациентов следует считать персистирующее (более 6 мес.) превышение целевого уровня ГПТ крови при одном или нескольких следующих условиях:

- Отсутствие эффекта от максимально переносимой медикаментозной терапии (аналоги витамина D и кальцимиметики);
- Низкая вероятность трансплантации почки или наоборот, нахождение пациента в листе ожидания на трансплантацию почки;
- Рефрактерные, несмотря на проводимую коррекцию, гиперфосфатемия и гиперкальциемия;
- Высокий риск развития кальцинирующей уремической артериолопатии (кальцифилаксии);
- Эритропоэтин-резистентная анемия при коррекции других модифицирующих факторов (дефицит железа, явные/скрытые кровотечения);
- Визуализации одной или нескольких ОЩЖ с диаметром более 1 см и объемом более 500 мм³.

В настоящее время общепризнаны несколько методик ПТЭ [66, 67]:

- Субтотальная ПТЭ предполагает удаление 3½ ОЩЖ (при обнаружении 4-х) и оставление

Таблица 6 | Table 6

Характеристика субтотальной ПТЭ и тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ [70-72]
Characteristic subtotal PTX and total PTX with parathyroid tissue autotransplantation [70-72]

Субтотальная ПТЭ	Тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ
Меньшая продолжительность оперативного вмешательства	Большая продолжительность оперативного вмешательства
Меньшая длительность стационарного лечения	Более длительное стационарное лечение
Меньший риск послеоперационной гипокальциемии	Большой риск гипокальциемии
Высокий риск повторного хирургического вмешательства на шее	Более длительный прием кальция и витамина D

в своем анатомическом положении примерно половины наиболее нормально выглядящей железы;

- Неполная ПТЭ выполняется при наличии односторонней или двусторонней аденомы ОЩЖ (третичный ГПТ);
- Тотальная без или с аутотрансплантацией фрагмента железы в мышцы предплечья, шеи или живота;
- Целевая/частичная ПТЭ, при которой целью является достижение послеоперационного уровня ПТГ крови 200-400 пг/мл, опыт её проведения очень мал.

Каждая из этих методик может сопровождаться или не сопровождаться удалением вилочковой железы, в которой зачастую располагаются эктопические ОЩЖ. В клинической практике наиболее часто используются субтотальная ПТЭ и тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ, каждая из которых имеет свои особенности (табл. 6). Недавние публикации, включая мета-анализ 13 ретроспективных и проспективных исследований, не обнаружили статистически значимой разницы между обеими методиками по рентгенологическим изменениям в костях и степени регрессии связанной с ГПТ клинической симптоматики, по частоте персистенции заболевания и по промежутку времени до развития рецидива ГПТ. В то же время, данные Шведского почечного регистра свидетельствуют о большем риске повторной операции при выполнении субтотальной ПТЭ [70-72]. Тотальная ПТЭ с трансплантацией фрагмента ОЩЖ предпочтительна пациентам, которым повторное хирургическое вмешательство на шее (при персистенции или рецидиве ГПТ) будет крайне сложно выполнить вследствие предшествующей операции в этой зоне, патологии щитовидной железы, перенесенного повреждения возвратного гортанного нерва, наличия серьезной сопутствующей соматической патологии, непереносимости общей анестезии. Диагностика резистентного ГПТ, решение о необходимости хирургического лечения, выбор способа ПТЭ и дополнительных интраоперационных методик (мониторинг сывороточного уровня ПТГ, флуоресцентная визуализация ОЩЖ, двусторонняя шейная тимэктомия) представляют собой сложные проблемы и для нефролога, и для хирурга. Решение этих проблем осуществляется индивидуально для каждого пациента с учетом принятой в данной хирургической клинике стратегии

лечения вторичного ГПТ и опыта оперирующего хирурга [73-77].

К потенциальным осложнениям ПТЭ относятся:

- Интраоперационные: повреждение возвратных гортанных нервов, которое встречается в 1,8% случаев;
- Ранние послеоперационные: гипокальциемия (синдром «голодной кости»), персистенция ГПТ;
- Отдаленные послеоперационные: рецидив ГПТ, гиперпаратиреоз.

Нефролог чаще сталкивается с ранними и отдаленными послеоперационными осложнениями ПТЭ. Частым осложнением ПТЭ в раннем послеоперационном периоде является гипокальциемия, которая встречается у трети – половины пациентов и может сохраняться в течение нескольких дней, нескольких месяцев и даже в течение одного года и более. Снижение кальция крови менее 2,1 ммоль/л в первые несколько суток после операции в сочетании с гипомagnesемией, гипофосфатемией и/или гиперкалиемией называют синдромом «голодной кости» [78-80]. Его развитие наблюдается у трети пациентов и связано с резким снижением ПТГ крови, подавлением активности остеокластов и процесса резорбции кости, в то время как активность остеобластов и процесс образования новой кости сохраняются. Последнее требует поступления в кость кальция, фосфора, магния, что и приводит к снижению этих минералов в крови. К факторам риска развития синдрома «голодной кости» по данным различных наблюдений относят:

- Молодой возраст (менее 45 лет);
- Большую массу тела;
- Рентгенологические признаки фиброзно-кистозного остеита;
- Высокую предоперационную активность щелочной фосфатазы крови;
- Большую массу удаленных ОЩЖ;
- Низкий предоперационный уровень кальция крови.

Влияния предоперационного сывороточного уровня ПТГ и характера предшествующей медикаментозной терапии на развитие синдрома «голодной кости» не установлено. Клиническими проявлениями синдрома «голодной кости» являются периоральные парестезии, мышечные судороги, положительные симптомы Хвостека или Труссо. Важно информировать пациентов о симптомах гипокальциемии для своевременного проведения коррекции.

Рекомендуется регулярное (каждые 4-6 часов) измерение ионизированного кальция крови, далее два раза в день в течение первых 2-3 сут, до стабилизации состояния. Для коррекции гипокальциемии используют следующее [7, 9, 66, 81, 82]:

- Внутривенное введение препаратов кальция (глюконат, хлорид кальция), при необходимости вместе с магнием и фосфором;
- Пероральный прием препаратов кальция (карбонат кальция в дозе 3-6 г/сут., при необходимости больше);
- Аналоги витамина D, предпочтительнее кальцитриол (2-4 мг/сут.) из-за его выраженного кальциемического действия;
- Дополнительное введение кальция в диализирующий раствор (3 ммоль/л) при проведении гемодиализа и глюконата кальция в диализирующий раствор при проведении перитонеального диализа;
- Предоперационное назначение кальцитриола 1 мг/сут, в течение 5 дней.

Правильная коррекция гипокальциемии стабилизирует сывороточный кальций в течение нескольких дней после ПТЭ. Лечение синдрома «голодной кости» продолжается 2-3 недели, т.к. к этому сроку регистрируется минимальный уровень кальция крови, что требует больших доз кальция (до 8,5 г/сут) и кальцитриола (4-5 мкг/сут).

Превышение целевого уровня ПТГ крови в ранние сроки после ПТЭ (до 6 мес.) указывает на персистирующий ПТГ, через 6 мес. – на рецидив заболевания. Наиболее частой причиной персистирующего и рецидивирующего ПТГ является наличие дополнительных и эктопических ОЩЖ, которые обнаруживаются у трети-половины пациентов с вторичным ГПТ [83]. Таким пациентам проводится медикаментозная терапия, такая же, как до ПТЭ: коррекция нарушений кальций-фосфорного обмена, недостаточности/дефицита витамина D (если таковые имеются) и назначение снижающих ПТГ препаратов. В ряде случаев медикаментозная терапия бывает достаточной для коррекции рецидива вторичного ГПТ. При отсутствии эффекта решается вопрос о повторной операции после уточнения локализации ОЩЖ (УЗИ, КТ, МРТ переднего средостения, скинтиграфия с технецием [^{99m}Tc] – технетрилом (сестамиби), однофотонная эмиссионная компьютерная томография). У пациентов, перенесших тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ, выполняется удаление этого фрагмента, если рецидив обусловлен его высокой функциональной активностью. Возможно также проведение термической или химической абляции оставшихся ОЩЖ (см. ниже) [84-87].

У большинства диализных пациентов, перенесших ПТЭ, регистрируется низкий или очень низкий уровень ПТГ крови, причем он не зависит от методики оперативного вмешательства (субтотальная

или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ). Целевое значение послеоперационного сывороточного ПТГ неизвестно. Очень вероятно, что у этих пациентов рекомендация KDIGO о целевом уровне ПТГ крови в 2-9 раз верхней границы референсного интервала не актуальна, поэтому диагностировать гипер- или гипопаратиреоз затруднительно. Следует подчеркнуть, что низкий уровень ПТГ крови после ПТЭ не обязательно приводит к адинамической болезни скелета, в развитии которой, помимо низких уровней сывороточного ПТГ, принимают участие и многие другие факторы. Пациентам с устойчиво-низким уровнем ПТГ крови после ПТЭ рекомендуется отказаться от использования кальций-содержащих ФСП, возможно, снизить концентрацию кальция в диализате и с осторожностью назначать активаторы -рецепторов витамина D.

Результаты хирургического лечения вторичного ГПТ внушают оптимизм. В раннем послеоперационном периоде летальность колеблется в диапазоне 0,8-3,1%, основную проблему составляют респираторные, сердечные и инфекционные осложнения. В первый послеоперационный год возможно увеличение частоты повторных госпитализаций [88, 89]. В отдаленные сроки успешная ПТЭ приводит к устойчивому снижению ПТГ крови и, как следствие, улучшает многие проявления вторичного ГПТ: нивелирует нарушения со стороны минерального и костного обмена, способствует накоплению минеральной костной массы и уменьшает риск костных переломов, снижает сердечно-сосудистую заболеваемость, облегчает коррекцию анемического синдрома, улучшает нутритивный статус, состояние гуморального и клеточного иммунитета, а также уменьшает смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность. Кроме того, ПТЭ обладает хорошим экономическим преимуществом по сравнению с медикаментозным лечением ГПТ тяжелого течения [90-93]. Наблюдение за пациентами с тяжелым вторичным ГПТ на протяжении нескольких лет показало, что ПТЭ приводила к увеличению минеральной костной массы во всех отделах скелета, о чем свидетельствовала динамика абсолютного и интегральных показателей при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, причем наибольшая прибавка минеральной плотности кости регистрировалась в первый послеоперационный год в дистальном отделе предплечья и шейке бедра (кортикальная кость), меньшая – в поясничном отделе позвоночника (губчатая кость) [94]. Сообщается также, что ПТЭ связана со снижением риска костных переломов во всех отделах скелета. У пациентов с ХБП-ассоциированным ГПТ тяжелого течения, перенесших ПТЭ, относительный риск заболеваний периферических артерий уменьшился на 34%, по сравнению с неоперированными пациентами [95]. ПТЭ оказывает существенное положительное влияние на общую и сердечно-сосу-

дистую летальность. Если в начале столетия летальность после ПТЭ в США составляла 1,7%, то десять лет спустя – 0,8% ($p < 0,001$) [96]. По данным мета-анализа Chen L. и соавт. [97], включившем 13 исследований, относительный риск смерти после ПТЭ от всех причин составил 0,72 (95% доверительный интервал 0,62-0,84), у пациентов без сердечно-сосудистой патологии – 0,63 (95% доверительный интервал 0,48-0,83). По данным другого более крупного мета-анализа (15 когортных исследований) ПТЭ в сравнении с традиционной медикаментозной терапией снижала смертность от всех причин на 26%, от сердечно-сосудистых заболеваний (6 наблюдательных исследований) – на 41% [90]. Интересные данные получены при оценке влияния на качество жизни диализных пациентов с тяжелым ГПТ хирургической коррекции и цинакальцета, лечение которым иногда обозначают как медикаментозную ПТЭ. Оказалось, что ПТЭ приводила к существенному улучшению физического и умственного состояния пациентов, в то время как цинакальцет не оказывал убедительного положительного влияния на качество жизни [98].

Таким образом, ПТЭ при вторичном ГПТ у пациентов с ХБП обладает высокой эффективностью и удовлетворительным долгосрочным прогнозом, подтвержденным крупными наблюдательными исследованиями, данными реестров и мета-анализов (табл. 7). Она является оптимальным способом коррекции тяжелого рефрактерного к медикаментозной терапии ГПТ, особенно для пациентов с длительным сроком диализной терапии, а также для пациентов, планирующих трансплантацию почки. В действительности, ПТЭ при вторичном ГПТ выполняется значительно реже, чем на то существует потребность. Несколько факторов, объясняют подобную ситуацию. Первое – нет четкой информации о распространенности рефрактерного ГПТ, его диагностика в реальной клинической практике несовершенна и недостаточна. Второе – инвазивность манипуляции и риск развития послеоперационных осложнений обуславливают стремление многих нефрологов к длительному проведению медикаментозной терапии, рассматривающих ПТЭ как последнее средство при её неэффективности. Такая позиция представляется не совсем правильной. Наконец, определенное влияние на сроки выполнения ПТЭ оказывает применение кальцимитетиков. В ряде случаев применение этого класса препаратов задерживает решение вопроса о проведении ПТЭ, хотя уже имеются наблюдения, показавшие, что пациенты, длительно получавшие цинакальцет и перенесшие ПТЭ, имели большие размеры и массу ОЩЖ, более высокий предоперационный и более резкое интраоперационное снижение сывороточного ПТГ, большую частоту синдрома «голодной кости», чем пациенты без предшествующего лечения кальцимитетиком. Поэтому следует внимательно

Таблица 7 | Table 7

Положительные эффекты паратиреоидэктомии у пациентов с ХБП и вторичным ГПТ [2, 66, 67, 90-98]

The positive effect of parathyroidectomy in patients with CKD and secondary HPT [2, 66, 67, 90-98]

Положительные эффекты
Снижение артериального давления
Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости
Снижение уровня гиперфосфатемии
Увеличение минеральной плотности костной ткани
Уменьшение риска костных переломов
Улучшение когнитивной функции
Уменьшение тяжести анемии
Снижение заболеваний периферических артерий
Регресс медуллярного фиброза
Улучшение синтеза сывороточных иммуноглобулинов
Улучшение состояния гуморального и клеточного иммунитета
Уменьшение синтеза воспалительных маркеров
Улучшение нутритивного статуса
Уменьшение проявлений синдрома беспокойных ног
Улучшение качества жизни
Снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний
Уменьшение стоимости лечения ГПТ
Снижение медикаментозной нагрузки

анализировать показания к ПТЭ, включая не только уровень ПТГ в крови, но и клиническую симптоматику, и результаты ультразвуковой визуализации ОЩЖ, и полноту ответа на проводимую медикаментозную терапию. Следует также учитывать возраст пациента, сопутствующие заболевания, прогноз долгосрочности диализной терапии, планирование трансплантации почки, а также финансовые затраты на продолжение медикаментозной терапии.

Термическая/химическая абляция ОЩЖ

Термическая и химическая абляция ОЩЖ давно и успешно применяются для лечения ГПТ у пациентов с ХБП. При термической абляции ОЩЖ используют микроволны, радиочастотное или лазерное излучение, при химической – селективное чрезкожное введение этанола или кальцитриола. И термическая и химическая абляция ОЩЖ относятся к малоинвазивным и достаточно легко воспроизводимым манипуляциям. Отечественный опыт свидетельствует, что местные инъекции активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ при среднетяжелом течении вторичного ГПТ у диализных пациентов способны затормозить прогрессирование заболевания; их эффективность сравнима с таковой при проведении ПТЭ и выше, чем у медикаментозной терапии [99]. Недавний мета-анализ установил сопоставимый риск развития гипокальциемии и охриплости голоса у пациентов, перенесших термическую абляцию (157 пациентов) и ПТЭ (169) пациентов,

но более высокий риск рецидивирующего или рецидивизирующего ГПТ в первой группе (соответственно 10,5% и 3,3%) [86, 87]. Термическая/химическая абляции ОЩЖ может быть выполнена в следующих случаях:

- Невозможности проведения хирургического вмешательства у коморбидных пациентов;
- Отказа пациента от хирургического вмешательства;
- Развития после проведенной ПТЭ рецидивирующего или рецидивирующего ГПТ;
- В качестве первичной процедуры у пациентов с тяжелым ГПТ и ОЩЖ больших размеров для последующей ПТЭ или проведения медикаментозной терапии.

Контроль сывороточного уровня фактора роста фибробластов 23

Повышение ФРФ23 в крови, наблюдаемое на ранних стадиях ХБП, представляет собой один из патогенетических механизмов вторичного ГПТ. Этот факт объясняет потребность в изыскании терапевтических подходов для снижения синтеза ФРФ23, особенно у диализной категории пациентов; у пациентов с додиализной ХБП повышение ФРФ23 оправдано свойственным ему фосфатурическим действием, направленным на сохранение нормофосфатемии.

К настоящему времени проведена серия доклинических и клинических исследований, продемонстрировавшая разнонаправленное воздействие терапевтических опций вторичного ГПТ на сывороточное содержание ФРФ23. Не содержащие кальций-ФСП, такие, как севеламера карбонат, лантана карбонат, а также никотинамид, несмотря на снижение сывороточного фосфора, не оказывают влияния на уровень ФРФ23 в крови. В то же время появились обнадеживающие данные о способности цитрата железа снижать ФРФ23, которое объясняют не коррекцией гиперфосфатемии, а коррекцией дефицита железа

[33, 100]. Кальцифедиол минимально воздействует на активность ФРФ23, синтетические аналоги витамина D увеличивают его содержание в крови, хотя в проспективном клиническом исследовании у больных с ХБП 3-5 ст. и вторичным ГПТ, получающих лечение парикальцитолом, регистрировался стабильный уровень сывороточного ФРФ23 [35, 101]. Лечение кальцимитиками приводит к значительному снижению ФРФ23 [58, 61]. В таблице 8 представлено влияние каждой из рассмотренных терапевтических опций, постулированных при вторичном ГПТ, на содержание в крови основных маркеров заболевания.

Исследования по разработке новых подходов к коррекции ХБП-ассоциированного ГПТ продолжают. Недавно получены результаты экспериментального исследования, показавшего, что генетически индуцированная активация Клото подавляла пролиферацию и передачу сигналов Wnt/ β -катенин в клетках ОЩЖ, снижала сосудистую кальцификацию и активность щелочной фосфатазы, что может стать потенциальной терапевтической мишенью в будущем [103].

Алгоритм лечебной тактики вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5 (А) ст. представлен на рисунке.

Заключение

Коррекция вторичного ГПТ представляет собой важную составляющую в комплексном лечении пациентов с ХБП на всех её этапах. Несвоевременно начатые профилактика и лечение этого осложнения приводит к постоянному нарастанию сывороточного уровня ПТГ, гиперплазии ОЩЖ со снижением плотности кальций-чувствительных рецепторов и рецепторов витамина D на её поверхности, формированию автономного узла (третичный ГПТ) с последующей резистентностью к проводимой терапии, а также к многочисленным неблагоприятным клиническим последствиям и увеличению леталь-

Таблица 8 | Table 8

Влияние медикаментозного и хирургического лечения на основные биохимические маркеры ГПТ по результатам клинических и экспериментальных исследований [11, 102]

The effect of drug and surgical treatment on HPT main biochemical markers according to the results of clinical and experimental studies [11, 102]

Терапевтическая опция	Кальций	Фосфор	ПТГ	Кальцидиол	ФРФ23	Klotho
Кальцийсодержащие ФСП	-/↑	↓	↓	Н.д.	-/↓	↑
Кальций-несодержащие ФСП	-	↓	↓	Н.д.	-/↓	↑
Нативный витамин D	-/↑	-	↓/-	↑	-/↑	↑↓
Кальцифедиол	-/↑	-/↑	↓	↑	-/↑	Н.д.
Неселективные агонисты рецепторов витамина D	↑	↑	↓↓	-	↑↑	↑
Селективный агонист рецепторов витамина D	-/↑	-/↑	↓↓	-/↑	-/↑	↑
Кальцимитики	↓	↓	↓↓	-	↓	?
Паратиреоидэктомия	↓	↓	↓↓↓	-	-/↓	-/↓

ФРФ23 – фактор роста фибробластов23; ФСП – фосфат-связывающие препараты; Н.д. – нет данных

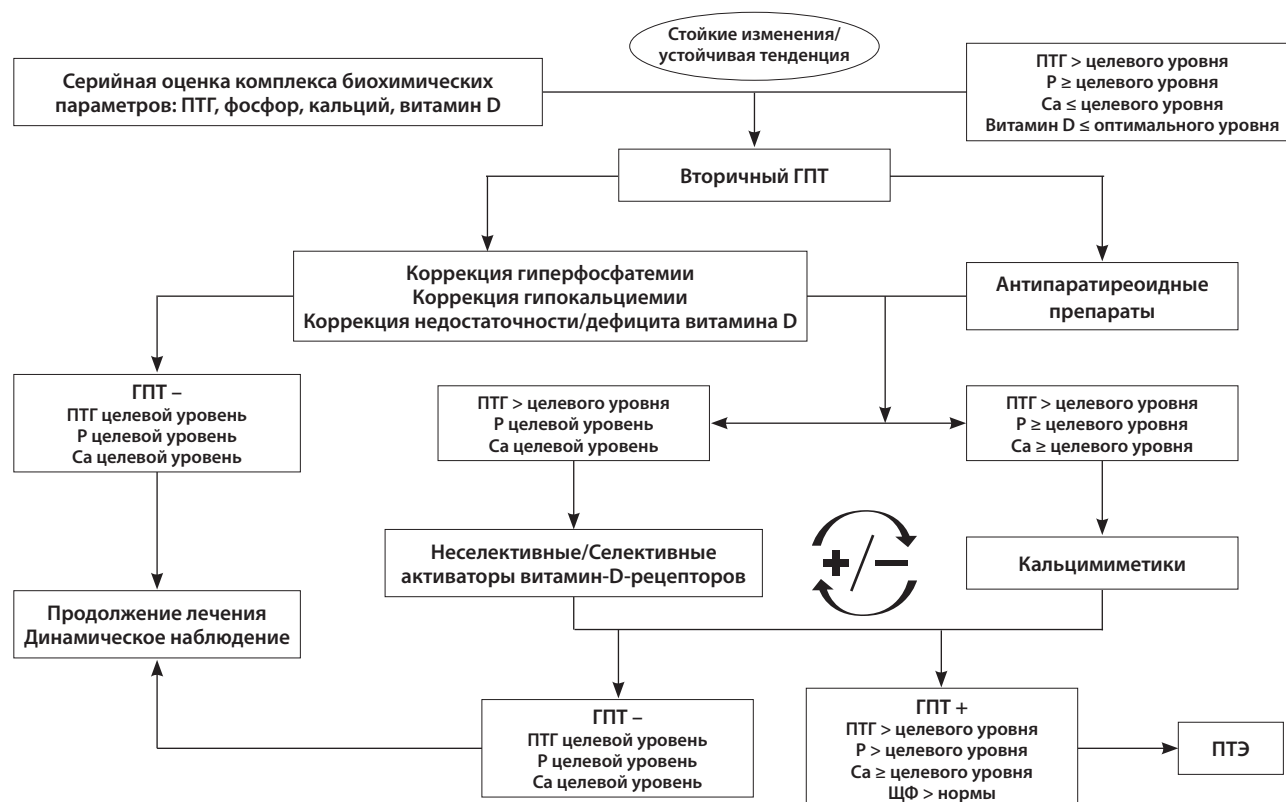


Рис. Алгоритм лечебной тактики вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Д) ст.

Fig. Algorithm of treatment tactics of secondary HPT in patients with CKD 5 (D) st.

ности. Современный подход к коррекции ХБП-ассоциированного ГПТ направлен на персонализированное предотвращение органного поражения и развития третичного ГПТ, повышение медицинской и социальной реабилитации и снижение летальности у пациентов с ХБП.

Современная терапевтическая стратегия вторичного ГПТ требует проведения комбинированной и индивидуально подобранной терапии, которая включает контроль сывороточного фосфата в референсном интервале, коррекцию гипокальциемии, коррекцию недостаточности/дефицита витамина D и поддержание целевого уровня ПТГ крови. Для коррекции гиперфосфатемии используют модификацию диеты с ограничением содержания фосфора в пищевом рационе, увеличение выведения фосфора из организма в процессе диализной процедуры и назначение медикаментозных средств, уменьшающих всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте (для пациентов с ХБП 5 (Д) ст.); каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и ограничения. Для обеспечения нейтрального кальциевого баланса рекомендуется пероральное введение кальция, купирование недостаточности/дефицита витамина D (кальцидиола), индивидуальный подбор кальция в диализирующем растворе. Коррекция недостаточности/дефицита витамина D

(кальцидиола) проводится пищевыми и/или лекарственными формами нативного витамина D так же, как и в общей популяции, что обеспечивает профилактику и лечение ГПТ на ранних стадиях ХБП. На более поздних стадиях и у диализных пациентов эффективность нативного витамина D для коррекции вторичного ГПТ ограничена. Контроль ПТГ крови у пациентов с ХБП 5 (Д) ст. осуществляется путем введения селективных/неселективных активаторов рецепторов витамина D или/и кальцимиметиков. Пациентам с прогрессирующим течением и развитием неконтролируемого вторичного ГПТ или формированием третичного ГПТ показано хирургическое лечение – паратиреоидэктомия.

Примечательно, что, несмотря на хорошо разработанную в настоящее время терапевтическую стратегию ХБП-ассоциированного ГПТ, трудности в его эффективной коррекции сохраняются. Нередко на додиализном этапе и в диализных центрах фиксируется неоптимальный контроль за функцией ОЩЖ и тесно с ней связанными параметрами минерального и костного обмена. Это может быть обусловлено отсутствием четко установленного целевого уровня ПТГ крови и, как следствие, отсутствием четкого понимания, когда начинать и когда завершать лечение антипаратиреодными препаратами, какой препарат или комбинация препаратов

будет рациональной для коррекции ГПП у данного пациента. Правильному проведению профилактики и лечения вторичного ГПП при ХБП также препятствует неудовлетворительная комплаентность пациентов. Повышение их приверженности может быть достигнуто путем:

- Применения внутривенных лекарственных средств у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом;
- Применения современных ФСП и/или их комбинации для снижения таблетированной нагрузки;

- Проведения образовательных занятий с разъяснением неблагоприятных последствий вторичного ГПП, необходимости соблюдения гипофосфатной диеты, важности оптимизации диализной программы, пользе и побочных эффектах назначаемых лекарственных средств;

- Проведения регулярных консультаций профессионального диетолога.

Только интегративный и персонализированный подход может обеспечить успешную профилактику и лечение ХБП-ассоциированного ГПП.

Автор не имеет конфликта интересов.

The author declares no conflict of interest.

Информация об авторе:

Ветчинникова Ольга Николаевна – д-р мед.наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1888-8090

Author's information:

Olga N. Vetchinnikova, E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1888-8090

Список литературы

1. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Часть 1. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия. Лекция. Нефрология и диализ. 2023. 25(1):36-56. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-36-56
2. Vetchinnikova O.N. Hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Part 1. Features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic strategy. Lecture. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(1):12-32. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-12-32
3. Duque E.J., Elias R.M., Moysés R.M.A. Parathyroid hormone: A uremic toxin. Toxins 2020. 12:189-204. doi: 10.3390/toxins12030189
4. Geng S., Kuang Z., Peissig P.L. Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. Osteoporosis Int. 2019. 30(10):2019-2025. doi: 10.1007/s00198-019-05033-3
5. Bozic M., Diaz-Tocados J.M., Bermudez-Lopez M. et al. Independent effects of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphataemia on chronic kidney disease progression and cardiovascular events: an analysis from the NEFRONA cohort. Nephrol Dial Transplant 2021. 37:663-672. doi: 10.1093/ndt/gfab184
6. Mathur A., Abn J.B., Sutton W. et al. Secondary hyperparathyroidism (CKD-MBD) treatment and the risk of dementia. Nephrol Dial Transplant 2022. 37(11):2111-2118. doi: 10.1093/ndt/gfac167
7. Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Иванова М.Ю. и др. Гиперпаратиреоз у пациентов после трансплантации почки по результатам одноцентрового исследования. Нефрология и диализ 2021. 23(3):401-413. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-413
8. Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Ivanova M.Yu. et al. Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a single-center study. Nephrology and Dialysis 2021. 23(3):401-413. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-413
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2017. 7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
10. Ketteler M., Bover J., Mazzaferro S. Treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis CKD: an appraisal 2022s. Nephrol Dial Transplant 2022. 0:1-7. doi: 10.1093/ndt/gfac236
11. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А. и соавт. Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. Нефрология. Клинические рекомендации. Ред.: Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.А. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016. 687-709.
12. Ermolenko V.M., Volgina G.V., Mixajlova N.A. i soavt. Lechenie mineral'ny`x i kostny`x narushenij pri xronicheskoj bolezni pochek. Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii. Red.: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. GE`OTAR-Media, M., 2016. 687-709. (In Russ).
13. Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология 2021. 25(5):10-84. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
14. Smirnov A.V., Vatazin A.V., Dobronravov V.A. et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg) 2021. 25(5):10-84. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
15. Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S. et al. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: A new paradigm. Journal of Renal Nutrition 2021. 31(1):21-34. doi: 10.1053/j.jrn.2020.02.003

12. Dwyer J.P., Kelepouris E. New Directions in phosphorus management in dialysis. *Journal of Renal Nutrition* 2023. 33(1):12-16. doi: 10.1053/j.jrn.2022.04.006
13. Byrne F.N., Gillman B., Kiely M. et al. Revising dietary phosphorus advice in chronic kidney disease G3-5D. *Journal of Renal Nutrition* 2021. 31(2):132-143. doi: 10.1053/j.jrn.2020.04.003
14. Ikiçler T.A., Burrowes J., Byham-Gray L. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020. 76(Suppl. 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
15. Bargagli M., Arena M., Naticchia A. et al. The role of diet in bone and mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2021. 13(7). 2328. doi: 10.3390/nu13072328
16. Tuominen M., Karp H.J., Itkonen S.T. Phosphorus-containing food additives in the food supply – an audit of products on supermarket shelves. *Journal of Renal Nutrition* 2022. 32(1):30-38. doi: 10.1053/j.jrn.2021.07.010.
17. St-Jules D.E., Rozga M.R., Handu D. et al. Effect of phosphate-specific diet therapy on phosphate levels in adults undergoing maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. 16:107-120. doi: 10.2215/CJN.09360620.
18. De Fornasari M.L., Dos Santos Sens Y.A. Replacing phosphorus-containing food additives with foods without additives reduces phosphatemia in end-stage renal disease patients: A randomized clinical trial. *J. Ren. Nutr.* 2017. 27:97-105. doi: 10.1053/j.jrn.2016.08.009.
19. Selamet U., Tighiouart H., Sarnak M.J. et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3–5: The modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 2016. 89:176-184. doi: 10.1038/ki.2015.284.
20. Alfieri C., Regalia A., Zanoni F. et al. The importance of adherence in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif.* 2019. 47(1-3):37-44. doi: 10.1159/000492918.
21. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Современные тенденции коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(4):461-471. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-461-471
- Ermolenko V.M., Filatova N.N. Current trends in correction of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. Review. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(4):461-471. (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-461-471
22. Sekercioglu N., Thabane L., Martínez J.P.D. et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS ONE* 2016. 11:e0156891 doi: 10.1371/journal.pone.0156891
23. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11:232-244. doi: 10.2215/CJN.06800615
24. Habbous S., Przech S., Acedillo R. et al. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2016. 0: 1-15. doi: 10.1093/ndt/gfw312
25. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P. et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 8(8):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
26. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Омелченко А.М. и др. Эффективность севеламера в реальной практике: опыт в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(1):73-82. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-73-82
- Zemchenkov A.Yu., Gerasimchuk R.P., Omelchenko A.M. et al. Sevelamer efficiency in real practice: the Saint-Petersburg experience. *Nephrology and Dialysis* 2021. 23(1):73-82. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-73-82
27. Zhai C.-J., Yu X.-S., Yang X.-W. et al. Effects and safety of iron-based phosphate binders in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2015. 37(1):7-15. doi: 10.3109/0886022X.2014.976160
28. Koira F., Yokoyama K., Fukagawa M. et al. Efficacy and safety of sucroferic oxyhydroxide and calcium carbonate in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep.* 2017. 3(1):185-192. doi: 10.1016/j.ekir.2017.10.003.
29. Covic A.C., Sprague S.M., Rastogi A. et al. Characteristics of patients who achieve serum phosphorus control on sucroferic oxyhydroxide or sevelamer carbonate: a *post hoc* analysis of a phase 3 study. *Nephron.* 2020. 144(9):428-439. doi: 10.1159/000507258.
30. Jiménez A.M.D., González N.J.F. How to improve adherence the captors of phosphorus on hemodialysis: experience in real life with sucroferic oxyhydroxide. *Nefrologia.* 2020. 40(6):640-646. doi: 10.1016/j.nefro.2020.04.011.
31. Chen L., He J.X., Chen Y.Y. et al. Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail.* 2018. 40(1):15-21. doi: 10.1080/0886022X.2017.1419966
32. Block G.A., Rosenbaum D.P., Yan A. et al. Efficacy and safety of tenapanor in patients with hyperphosphatemia receiving Maintenance hemodialysis: a randomized phase 3 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019. 30:641-652. doi: 10.1681/ASN.2018080832
33. Ix J.H., Isakova T., Larive B. et al. Effects of nicotinamide and lanthanum carbonate on serum phosphate and fibroblast growth factor-23 in CKD: the COMBINE trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019. 30:1096-1108. doi: 1681/ASN.2018101058.
34. Ketteler M., Wiecek A., Rosenkrantz A.R. et al. Modified-release nicotinamide for the treatment of hyperphosphataemia in haemodialysis patients: 52-week efficacy and safety results of the phase III randomised controlled NOPHOS trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023. 38(4):982-991. doi: 10.1093/ndt/gfac206.
35. Cozzolino M., Ketteler M. Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2019. 20(17):2081-2093. doi: 10.1080/14656566.2019.1663826
36. Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Котенко О.Н. Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(3):330-351. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-330-351
- Volgina G.V., Michailova N.A., Kotenko O.N. The vitamin D receptor – a new therapeutic target for kidney disease. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(3):330-351. doi:

10.28996/2618-9801-2021-3-330-351

37. *Ketteler M., Ambühl P.* Where are we now? Emerging opportunities and challenges in the management of secondary hyperparathyroidism in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol* 2021. 34:1405-1418. doi: 10.1007/s40620-021-01082-2

38. *Westerberg P.-A., Sterner G., Ljunggren Ö. et al.* High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3–4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2018. 33:466-471. doi: 10.1093/ndt/gfx059

39. *Gunnarsson J., Laupe R., Kaiser E. et al.* Meta-analysis of nutritional vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020. 35(Suppl. 3): iii 1214 P0891. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0891.

40. *Christodoulou M., Aspray T.J., Schoenmakers I.* Vitamin D supplementation for patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analyses of trials investigating the response to supplementation and an overview of guidelines. *Calcif Tissue Int.* 2021. 109(2):157-178. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1

41. *Strugnell S.A., Sprague S.M., Ashfaq A. et al.* Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-Hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2019. 49:284-293. doi: 10.1159/000499187

42. *Ennis J.L., Worcester E.M., Coe F.L. et al.* Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol* 2016. 29:63-70. doi: 10.1007/s40620-015-0186-0

43. *Courbebaisse M., Alberti C., Colas S. et al.* Vitamin D supplementation in renal transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D3 treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials* 2014. 15:430-444. doi: 10.1186/1745-6215-15-430.

44. *Пигарова Е.А., Рожинская А.Я., Белая Ж.Е. и др.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии 2016. 4:60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84

Pigarova E.A., Rozhinskaya L.YA., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology* 2016. 4:60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84

45. *Melamed M.L., Chonchol M., Gutiérrez O.M. et al.* The role of vitamin D in CKD stages 3 to 4: Report of a scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018. 72(6):834-845. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.031.

46. *Kalantar-Zadeh K., Hollenbeak C.S., Arguello R. et al.* The cost-effectiveness of extended-release calcifediol versus paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 CKD. *J Med Econ* 2020. 23(3):308-315. doi: 10.1080/13696998.2019.1693385

47. *Cruzado J.M., Lauzurica R., Pascual J. et al.* Paricalcitol

versus calcifediol for treating hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep* 2018. 3:122-132. doi: 10.1016/j.ekir.2017.08.016

48. *Ветчинникова О.Н., Иванов И.А., Губкина В.А. и др.* Альфакальцидол в профилактике и лечении ренальной остеопатии у пациентов, получающих лечение постоянным перитонеальным диализом. Остеопороз и остеопатии 2004. 2:26-29.

Vetchinnikova O.N., Ivanov I.A., Gubkina V.A. et al. Al'fakal'cidol v profilaktike i lechenii renal'noj osteopatii u pacientov, poluchayushhix lechenie postoyanny'm peritoneal'ny'm dializom. *Osteoporoz i osteopatii* 2004. 2:26-29.

49. *Isakova T., Nickolas T.L., Denburg M. et al.* KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017. 70(6):737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.

50. *Tabibzadeh N., Karaboyas A., Robinson B.M. et al.* The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at hemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2021. 36:160-169. doi: 10.1093/ndt/gfaa195

51. *Cheng J., Zhang W., Zhang X. et al.* Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012. 7:391-400. doi: 10.2215/CJN.03000311

52. *Biggar P., Kovarik J., Klausner-Braun R. et al.* Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a German-Austrian single-arm open-label prospective noninterventional observational study. *Nephron Clin Pract* 2014. 126(1):39-50.

53. *Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y. et al.* Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy* 2019. 13:999-1009. doi: 10.2147/DDDT.S176257

54. *Geng X., Shi E., Wang S. et al.* A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and metaanalysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020. 15(5):e0233705. doi: 10.1371/journal.pone.0233705

55. *Amer H., Griffin M.D., Stegall M.D. et al.* Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant.* 2013. 13:1576-1585. doi: 10.1002/ajt.12227

56. *Xu W., Gong L., Lu J. et al.* Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020. 20:3237-3243. doi: 10.3892/etm.2020.9044.

57. *Zhang Z., Cai L., Wu H. et al.* Paricalcitol versus Calcitriol + Cinacalcet for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease in China: A Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in Public Health* 2021. 9. Article 712027. doi: 10.3389/fpubh.2021.712027

58. *Parfrey P.S., Chertow G.M., Block G.A. et al.* The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial.

J Clin Endocrinol Metab. 2013. 98:4834-4844. doi: 10.1210/jc.2013-2975.

59. *Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Полякова Е.Ю.* Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования) Лечащий врач 2012. 1:54-58

Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Polyakova E.Yu. Cinacalcet v lechenii vtovichnogo (pochechnogo) giperparatire-oza (rezul'taty' odnocentrovogo issledovaniya) Lechashhij vrach 2012. 1:54-58.

60. *Волгина Г.В.* Кальцимитетики в лечении вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов: сравнение эффективности и безопасности цинакалцета и этелкалцетида. Клиническая нефрология 2022. 1:73-87. doi: 10.18565/nephrology.2022.1.73-87

Volgina G.V. Calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: a comparison of the efficacy and safety of cinacalcet and etelcalcetide. Clinical Nephrology 2022. 1:73-87. doi: 10.18565/nephrology.2022.1.73-87

61. *Block G.A., Chertow G.M., Sullivan J.T. et al.* An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. PLoS One. 2019. 14(3):e0213774. doi: 10.1371/journal.pone.0213774

62. *Cunningham J., Block G.A., Chertow G.M. et al.* Etelcalcetide is effective at all levels of severity of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Kidney Int Rep. 2019. 4(7):987-994. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.010

63. *Волгина Г.В., Михайлова Н.А.* Этелкалцетид в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на программном гемодиализе: обзор клинических данных и место в терапии. Клиническая нефрология 2020. 2:74-83. doi: 10.18565/nephrology.2020.2.74-83

Volgina G.V., Mikhailova N.A. Etelcalcetide in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review of clinical data and a place in therapy. Clinical Nephrology 2020. 2:74-83. (In Russ). doi: 10.18565/nephrology.2020.2.74-83

64. *Cohen J.B., Gordon C.E., Balk E.M. et al.* Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2012. 94(10):1041-1048. doi: 10.1097/TP.0b013e31826c3968.

65. *Schneider R., Slater E.P., Karakas E., et al.* Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. World J Surg. 2012. 36:318-326. doi: 10.1007/s00268-011-1392-0.

66. *Lau W.L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K.* Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2018. 13:952-961. doi: 10.2215/CJN.10390917

67. *Kakani E., Sloan D., Sawaya P. et al.* Long-term outcomes and management considerations after parathyroidectomy in the dialysis patient. Seminars in Dialysis 2019. 0:1-12. doi: 10.1111/sdi.12833

68. *Zhang Y., Lu Y., Feng S. et al.* Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Renal Fail. 2019. 41:921-929. doi: 10.1080/0886022X.2019.1666724.

69. *Fukagawa M., Yokoyama K., Koima F. et al.* Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 2013. 17:247-288. doi:

10.1111/1744-9987.12058.

70. *Yuan Q., Liao Y., Zhou R. et al.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2019. 404:669-679. doi: 10.1007/s00423-019-01809-7.

71. *Zmijewski P.V., Staloff J.A., Wozniak M.J. et al.* Subtotal parathyroidectomy vs total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: short- and long-term outcomes. J Am Coll Surg. 2019. 228(6):831-838. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.

72. *Isaksson E., Ivarsson K., Akaberi S., et al.* Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. Surgery 2019. 165:142-150. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.076.

73. *El-Husseini A., Wang K., Edon A. et al.* Value of intraoperative parathyroid hormone assay during parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. Nephron. 2018. 138:119-128. doi: 10.1159/000482016.

74. *Rodríguez-Ortiz M.E., Pendón-Ruiz de Mier M.V., Rodríguez M.* Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. Semin Dial. 2019. 32(5):444-451. doi: 10.1111/sdi.12772.

75. *Vulpio C., Bossola M., Di Stasio E. et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring through central laboratory is accurate in renal secondary hyperparathyroidism. Clin Biochem. 2016. 49(7-8):538-543. doi: 10.1016/j.clinbiochem.

76. *Spartalis E., Ntokos G., Georgiou K. et al.* Intraoperative Indocyanine Green (ICG) angiography for the identification of the parathyroid glands: current evidence and future perspectives. In Vivo 2020. 34(1):23-32. doi: 10.21873/invivo.11741.

77. *Lorenz K., Bartsch D.K., Sancho J.J. et al.* Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. Langenbecks Arch Surg. 2015. 400(8):907-927. doi: 10.1007/s00423-015-1344-5.

78. *Jain N., Reilly R.F.* Hungry bone syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017. 26(4):250-255. doi: 10.1097/MNH.0000000000000327.

79. *Ge Y., Yang G., Wang N. et al.* Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Int Urol Nephrol. 2019. 51(8):1443-1449. doi: 10.1007/s11255-019-02217-y.

80. *Wang M., Chen B., Zou X., et al.* A nomogram to predict hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. J Surg Res. 2020. 255:33-41. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.036.

81. *Florescu M.C., Islam K.M., Plumb T.J. et al.* Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014. 7:183-190. doi: 10.2147/IJNRD.S56995.

82. *Alsafran S., Sherman S.K., Dahdaleh F.S. et al.* Preoperative calcitriol reduces postoperative intravenous calcium requirements and length of stay in parathyroidectomy for renal origin hyperparathyroidism. Surgery. 2019. 165(1):151-157. doi: 10.1016/j.surg.2018.03.029.

83. *Steffen L., Moffa G., Müller P.C. et al.* Secondary hyperparathyroidism: recurrence after total parathyroidectomy with

autotransplantation. *Swiss Med Wkly.* 2019. 149: w20160. doi: 10.4414/sm.w.2019.20160.

84. *Zhu L., Cheng F., Zhu X. et al.* Safety and effectiveness of reoperation for persistent or recurrent drug refractory secondary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2020. 9(2):401-408. doi: 10.21037/gs-20-391.

85. *Ветчинникова О.Н., Захарова Н.М.* Лечебная тактика при персистирующем и рецидивирующем вторичном (почечном) гиперпаратиреозе. *Клиническая нефрология* 2013. 1:53-59.

Vetchinnikova O.N., Zaxarova N.M. Lechebnaya taktika pri persistiruyushhem i recidiviruyushhem vtorichnom (pochechnom) giperparatireoze. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013. 1:53-59.

86. *Gong L., Tang W., Lu J. et al.* Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2019. 70:13-18. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.004.

87. *Chen H.H., Lin C.J., Wu C.J. et al.* Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. *Ann Surg.* 2011. 253(4):786-790. doi: 10.1097/SLA.0b013e318211ccc2.

88. *Ishani A., Liu J., Wetmore J.B. et al.* Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:90-97. doi: 10.2215/CJN.03520414.

89. *Tang J.A., Salapat A.M., Bonzelaar L.B. et al.* Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: thirty-day morbidity and mortality. *Laryngoscope.* 2018. 128(2):528-533. doi: 10.1002/lary.26604.

90. *Apetri M., Goldsmith D., Nistor I. et al.* Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017. 12(11):e0187025. doi: 10.1371/journal.pone.0187025

91. *Ma L., Zhao S., Li Z.* Effects of parathyroidectomy on bone metabolism in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017. 77(7):527-534. doi: 10.1080/00365513.2017.1354256.

92. *van der Plas W.Y., Dulfer R.R., Kob E.Y. et al.* Safety and efficacy of subtotal or total parathyroidectomy for patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism in four academic centers in the Netherlands. *Langenbecks Arch Surg.* 2018. 403(8):999-1005. doi: 10.1007/s00423-018-1726-6.

93. *Ivarsson K.M., Akaberi S., Isaksson E. et al.* Cardiovascular and cerebrovascular events after parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy. *World J Surg.* 2019. 43(8):1981-1988. doi: 10.1007/s00268-019-05020-z.

94. *Ветчинникова О.Н., Полякова Е.Ю.* Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии. *Нефрология*

и диализ 2019. 21(3):352-361. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-352-361.

Vetchinnikova O.N., Polyakova E.Yu. Hyperparathyroidism and bone mineral density in patients with chronic kidney disease: influence of parathyroidectomy. *Nephrology and Dialysis* 2019. 21(3):352-361. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-352-361.

95. *Hsu Y.H., Yu H.Y., Chen H.J. et al.* The risk of peripheral arterial disease after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *PLoS One.* 2016. 11:e0156863. doi: 10.1371/journal.pone.0156863.

96. *Kim S.M., Long J., Montez-Rath M.E., et al.* Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11:1260-1267. doi: 10.2215/CJN.10370915.

97. *Chen L., Wang K., Yu S. et al.* Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016. 38(7):1050-1058. doi: 10.1080/0886022X.2016.1184924.

98. *van der Plas W.Y., Dulfer R.R., Engelsman A.F. et al.* Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017. 32(11):1902-1908. doi: 10.1093/ndt/gfx044

99. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшионов К.Ю. и др.* Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология* 2016. 20(4):80-91.

Zemchenkov A.Yu., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Yu. et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injection into parathyroid glands. *Nephrology* 2016. 20(4):80-91. (In Russ, English abstract)

100. *Mehta R., Isakova T.* Continued search for therapies to favorably modify phosphate and FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017. 12:1911-1913. doi: 10.2215/CJN.11011017

101. *Villanueva S. L., Giraldo G. Y., Sánchez-Rey S. B. et al.* Paricalcitol regulatory effect on inflammatory, fibrotic and anti-calcificating parameters in renal patient. Far beyond mineral bone disease regulation. *Nefrologia* 2020. 40:171-179. doi: 10.1016/j.nefro.2019.08.001.

102. *Elias R.M., Dalboni M.A., Coelho A.C. et al.* CKD-MBD: from the pathogenesis to the identification and development of potential novel therapeutic targets. *Curr Osteoporos Rep.* 2018. 16:693-702. doi: 10.1007/s11914-018-0486-0

103. *Wu Q., Fan W., Zhong X. et al.* Klotho/FGF23 and Wnt in SHPT associated with CKD via regulating miR-29a. *Am J Transl Res* 2022. 14(2):876-887.

Дата получения статьи: 27.03.2023

Дата принятия к печати: 11.06.2023

Submitted: 27.03.2023

Accepted: 11.06.2023