

Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек

Часть 1. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия

Лекция

О.Н. Ветчинникова

Хирургическое отделение трансплантации почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Министерства здравоохранения Московской области, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Для цитирования: 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

Hyperparathyroidism and chronic kidney disease

Part 1. Features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic strategy

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 1. Features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic strategy. Lecture. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(1):36-56. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-36-56

Ключевые слова: *вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, околощитовидные железы, паратиреоидный гормон*

Резюме

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – эндокринопатия, характеризующаяся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в околощитовидных железах (ОЩЖ). У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) встречаются три формы ГПТ: первичный, вторичный и третичный. В подавляющем большинстве случаев диагностируется вторичный ГПТ, он входит в состав синдрома минерально-костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), который представляет собой системное нарушение минерального и костного метаболизма. Развитие заболевания тесно связано с утратой почечных функций, приводящей к сложным нарушениям в обмене кальция, фосфора, витамина D, избыточной секреции в остеоцитах фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и сокращению почечной экспрессии его мембранного ко-рецептора «Клото. Все эти нарушения, а также измененный ответ скелета на действие ПТГ («скелетная резистентность к ПТГ») стимулируют синтез и секрецию

Адрес для переписки: Ветчинникова Ольга Николаевна

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Vetchinnikova Olga

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

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

ПТГ в ОЩЖ с последующей их диффузной, диффузно-узловой гиперплазией и прогрессирующим уменьшением экспрессии на поверхности железы кальций-чувствительных рецепторов, рецепторов витамина D, рецептор1-ФРФ23-Клото. Недавно получена новая информация о молекулярном взаимодействии α Клото/ФРФ23 и канонической Wnt/ β -катенин сигнальной системой, которое может способствовать развитию ХБП-ассоциированного ГПТ.

Вторичный ГПТ относится к распространенным осложнениям ХБП, которое значительно ухудшает качество жизни пациентов, затрудняет выполнение трансплантации почки, приводит к повторным госпитализациям и увеличивает летальность. В Российской диализной популяции вторичный ГПТ выявляется у 54,8% и 28,6% пациентов соответственно при диагностическом критерии ПТГ >300 пг/мл и ПТГ >600 пг/мл. Заболевание имеет системный характер и проявляется, прежде всего, костно-мышечной и сердечно-сосудистой патологией, а также другими внескелетными нарушениями.

Диагноз вторичного ГПТ базируется на одновременной оценке основных биохимических маркеров заболевания – ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, исследованных в динамике, и выявлении тенденции изменения этих маркеров. Диагностический для вторичного ГПТ сывороточный уровень ПТГ при додиализной ХБП остается неизвестным, у диализных пациентов рекомендуется более 4-6, в отдельных случаях более 9 верхних границ референсного интервала ПТГ. Для выявления костной и сердечно-сосудистой патологии используют разнообразные инструментальные методы: обзорную рентгенографию, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, варианты компьютерной и магниторезонансной томографии, биопсию кости, ультразвуковое исследование. Визуализация ОЩЖ осуществляется ультразвуковым исследованием, мультиспиральной компьютерной томографией, сцинтиграфией с технецием [^{99m}Tc] сестамиби, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией; она показана пациентам с тяжелым течением ГПТ, нуждающимся в хирургическом лечении.

Abstract

Secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) is part of the syndrome of mineral-bone disorders associated with CKD (MBD-CKD), which is a systemic disorder of mineral and bone metabolism. The development of the disease is closely associated with the loss of renal functions, leading to complex disorders in the metabolism of calcium, phosphorus, vitamin D, excessive secretion of fibroblast growth factor 23 (FGF23), and a decrease in renal expression of its membrane co-receptor α Klotho. All these disorders, as well as an altered skeletal response to the action of PTH, stimulate the synthesis and secretion of PTH in the PTG, followed by their diffuse, diffuse-nodular hyperplasia and a progressive decrease in the expression receptors on the surface of the gland. There is new information about the molecular mechanism of α Klotho/FGF23 and the Wnt/ β -catenin signaling, which may contribute to the development of CKD-associated HPT.

Secondary HPT is a common complication of CKD, which significantly impairs the quality of life of patients, complicates the implementation of kidney transplantation, leads to repeated hospitalizations, and increases mortality. In the Russian dialysis population, secondary HPT is detected in 54.8% and 28.6% of patients, respectively, with diagnostic criteria PTH >300 pg/ml and PTH >600 pg/ml. The disease has a systemic character and is manifested primarily by musculoskeletal and cardiovascular pathology and other extraskeletal disorders.

The diagnosis of secondary HPT is based on the simultaneous assessment of the main biochemical markers of the disease – PTH, calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase, studied over time, and the identification of trends in these markers. The diagnostic serum PTH level for secondary HPT in non-dialysis CKD remains unknown, in dialysis patients more than 4-6; in some cases, more than 9 upper limits of the reference interval are recommended. A variety of instrumental methods is used for detecting bone and cardiovascular pathology: plain radiography, dual-energy x-ray absorptiometry, variants of computed and magnetic resonance imaging, bone biopsy, and ultrasound. PTG visualization is carried out by ultrasound, computed tomography, ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy photon emission computed tomography; it is indicated for patients with severe HPT requiring surgical treatment.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, parathyroid gland, parathyroid hormone

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – распространенная патология, более 850 миллионов человек во всем мире страдает этим недугом.

Средняя распространенность заболевания составляет 13,4%, ХБП С3-5 колеблется в зависимости от страны от 1-9% до 10,6%. Наблюдаемая в настоящее время тенденция к старению населения неизбежно приведет к увеличению частоты

ХБП, протекающей с поражением многих органов [1, 2].

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – эндокринопатия, характеризующаяся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в околощитовидных железах (ОЩЖ). Различают первичный, вторичный и третичный ГПТ [3]. Первичный ГПТ – это спорадическое заболевание ОЩЖ (солитарная паратиреома, гиперплазия одной/нескольких желез, множественные аденомы, аденокарцинома), как правило, протекающее с синдромом гиперкальциемии. Вторичный ГПТ (диффузная и/или диффузно-узловая гиперплазия ОЩЖ) поначалу представляет собой компенсаторное состояние, направленное на коррекцию сниженной биодоступности кальция и/или витамина D при ХБП, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после бариатрических операций, избыточной мочевой экскреции кальция, которое со временем при сохраняющемся нарушении биодоступности кальция и/или витамина D трансформируется в патологический процесс. Третичный ГПТ (диффузно-нодулярная гиперплазия ОЩЖ с формированием одного или нескольких автономных узлов железы – аденом) представляет собой закономерную эволюцию вторичного при прогрессирующем его течении и неадекватно подобранной терапии.

У пациентов с ХБП встречаются все три формы ГПТ [4, 5]. Первичный ГПТ диагностируется достаточно редко, может приводить к развитию нефролитиаза, хронического тубулоинтерстициального нефрита или быть сопутствующей ХБП патологией [6-8]. Вторичный ГПТ* входит в состав синдрома минерально-костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), который представляет собой системное нарушение минерального и костного метаболизма и проявляется одним или комбинацией следующих состояний:

- Отклонениями в содержании в крови неорганического фосфора, кальция, ПТГ, витамина D (кальцитриола), фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), ко-фактора Клото, щелочной фосфатазы (общей и/или костного изофермента);
- Нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
- Внескелетной кальцификацией.

Генез вторичного ГПТ при ХБП тесно связан с утратой почечных функций, в том числе почечного трансплантата, заболевание впервые было описано в 1934 г. [9, 10]. Третичный ГПТ, как правило, развивается у пациентов с ХБП на этапе диализной терапии и у пациентов, перенесших трансплантацию почки [11]. В данной лекции рассматриваются основные вопросы, касающиеся вторичного ГПТ у пациентов ХБП на додиализном и диализном этапах лечения.

* Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ10): N25.8

Околощитовидные железы

Первое сообщение о найденной им у индийского носорога структуре, которую позже назовут ОЩЖ, было сделано R. Owen в 1850 г. и опубликовано в журнале "Transactions of the Zoological Society of London" в 1862 г. Описание гласило: «<...> небольшой (~2,267 кг), компактный, желтого цвета железистый орган был прикреплен к щитовидной железе в месте выхода вены». Однако открытие ОЩЖ приписывают шведскому студенту-медику I. Sandstrom, нашедшему железу у собаки в 1877 г., а затем давшего подробное анатомическое и гистологическое описание этих структур у человека. Но лишь спустя 50 лет после открытия ОЩЖ у человека были установлены зависимость и патогенетические взаимосвязи функции желез с кальциевым гомеостазом и костной патологией [12].

Количество и расположение ОЩЖ у человека варьируют. У большинства людей встречаются 4 ОЩЖ, у 22% – большее количество и у 3-5% – меньше. При нормальной анатомической локализации ОЩЖ располагаются парно по задней поверхности щитовидной железы внутри ее наружной капсулы: верхние рядом с местом пересечения нижнего гортанного нерва и нижней щитовидной артерии, нижние – у нижнего полюса. При атипичном расположении верхние ОЩЖ могут обнаруживаться в паренхиме щитовидной железы, за глоткой, пищеводом, латерально от гортани, нижние – паратрахеально, в верхнем отделе переднего средостения, в вилочковой железе. Имеются сообщения о расположении добавочных ОЩЖ в подслизистом



Рис. 1. Одна из удаленных ОЩЖ у пациентки с ХБП 5 (Д) и тяжелым вторичным ГПТ: размеры 22×15×8 мм, масса 2,0 г

Fig. 1. Parathyroidectomy in patient with CKD 5 (D) st. and severe HPT: Right lower PTG. Size 22×15×8 mm, weigh 2.0 g

слое стенки пищевода, в перикарде, по ходу блуждающего нерва, во влагалище сонной артерии. Дополнительные (5 и более) и эктопированные ОЩЖ достаточно часто встречаются при вторичном ГПТ у пациентов с ХБП. Нормальные ОЩЖ обычно находятся в жировой ткани, имеют цвет от золотисто-желтого до светло-коричневого, длину 2-7 мм, ширину 2-4 мм, толщину 0,5-2 мм и массу в среднем 40-50 мг [3, 13, 14]. При вторичном/третичном ГПТ размеры ОЩЖ увеличиваются в 2-3 и более раз, масса может достигать нескольких грамм (рис. 1).

Паратиреоидный гормон

ПТГ синтезируется в главных клетках ОЩЖ из 115-аминокислотного полипептида – пре-проПТГ, от которого сначала отщепляется состоящий из 90 аминокислот проПТГ, а затем состоящий из 84 аминокислот ПТГ. Последний является основной биологически активной формой, которая связывается со специфическими рецепторами – ПТГ1-R, расположенными во многих органах и системах: скелете (стромальные клетки, остеобласты, остеоциты), костном мозге (Т-клетки), крови (эритроциты, лимфоциты), печени (гепатоциты) и др. [3, 15, 16].

Регуляторами синтеза и секреции ПТГ являются содержащиеся в крови:

- внеклеточный свободный (ионизированный) кальций;
- 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол, D-гормон);
- неорганический фосфор;
- ФРФ23.

Сывороточная концентрация кальция – основной регулятор синтеза и секреции ПТГ. Давно известно, что даже небольшие колебания сывороточного уровня ионизированного кальция (менее чем на 0,1 ммоль/л), которые регистрируются кальций-чувствительными рецепторами, расположенными на поверхности паратироцитов, повышают скорость синтеза и секреции ПТГ. Такой же эффект наблюдается при снижении в организме 1,25-дигидроксивитамина D.

Синтезируемый и секретируемый под влиянием гипокальциемии и/или недостаточности 1,25-дигидроксивитамина D ПТГ воздействует на главные органы-мишени – кости и почки. В отношении скелета гормон обладает интересной особенностью – в зависимости от способа секреции он проявляет анаболическую или катаболическую активность. В случае прерывистого воздействия ПТГ стимулирует образование трабекулярной и кортикальной кости, приводя к увеличению её объема и прочности. Этот процесс происходит за счет увеличения количества, пролиферации и дифференцировки остеобластов, ослабления их апоптоза и усиления передачи сигналов в остеоцитах. Установлено, что костно-анаболический эффект ПТГ обеспечивается

увеличением числа регуляторных Т-клеток костного мозга, обладающих способностью активировать Wnt-сигнальную систему в остеобластных клетках вследствие подавления продукции ингибиторов склеростина и Dickkopf-родственных белков. Интересны результаты экспериментальных исследований, показавших существование анаболического воздействия ПТГ на кость только в присутствии кишечного микробиома. Длительное непрерывное воздействие ПТГ на кость, наблюдаемое при хронической гиперсекреции гормона вследствие стойкой гипокальциемии и/или недостаточности 1,25-дигидроксивитамина D, характерных для ХБП, обладает катаболическим эффектом, т.е. стимулирует процесс резорбции с высвобождением в кровь кальция (и фосфора) [17].

В почках ПТГ стимулирует канальцевую реабсорбцию кальция и мочевую экскрецию фосфора, а также в клетках проксимальных канальцев нефрона синтез 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриол, D-гормон) из 25-гидроксивитамина D (кальцидиол) при участии фермента 1 α -гидроксилаза, который способствует абсорбции кальция (и фосфора) из кишечника. Костная резорбция и почечные процессы направлены на восстановление физиологической сывороточной концентрации кальция – основной функции ПТГ, а также 1,25-дигидроксивитамина D.

Помимо сывороточного кальция ещё одним регулятором функции ОЩЖ в физиологических условиях является сывороточный фосфор, который стимулирует синтез и секрецию ПТГ через прямые и косвенные механизмы (см. ниже).

Естественными ингибиторами синтеза ПТГ являются высокие уровни сывороточного кальция, 1,25-дигидроксивитамина D и ФРФ23. 1,25-дигидроксивитамин D для подавления экспрессии ПТГ использует эффект отрицательной обратной связи; он связывается с витамин-D-рецептором ОЩЖ и оказывает влияние на синтез РНК-мессенджера ПТГ (мРНК ПТГ). Образующийся в остеоцитах и остеобластах фосфатурический гормон ФРФ23 подавляет синтез и секрецию ПТГ через специфический рецептор ОЩЖ Рецептор1-ФРФ23-Клото (α Klotho-FGFR1) [18, 19]. Он также увеличивает экспрессию кальций-чувствительных рецепторов и рецепторов витамина D, таким образом повышая чувствительность ОЩЖ к ингибирующему действию кальция и 1,25-дигидроксивитамина D. Увеличение индуцированной ФРФ23 фосфатурии предотвращает гиперфосфатемию, что представляет собой ещё один непрямой механизм, посредством которого ФРФ23 контролирует синтез и секрецию ПТГ.

Нарушение физиологического баланса со стороны перечисленных элементов приводит к развитию/прогрессированию вторичного ГПТ и формированию диффузной/диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ через различные механизмы.

Вторичный гиперпаратиреоз

Патогенез

Патогенез вторичного ГПТ, ассоциированного с ХБП, сложен, имеет определенные особенности, которые в полной степени пока не установлены. Долгие годы доминировала классическая теория патогенеза ХБП-ассоциированного ГПТ, согласно которой основными факторами развития были гипокальциемия, гиперфосфатемия, низкий уровень 1,25-дигидроксивитамина D и устойчивость скелета к кальциемическому действию ПТГ, а также дополнительные, потенциально способствующие этому осложнению – ацидоз и уремические токсины. В последние десятилетия с появлением информации о семействе фосфотонинов к ним добавился ФРФ23 и, как показали многочисленные исследования, при-

нимающий непосредственное участие в патофизиологии вторичного ГПТ. Появляются новые данные и об участии других механизмов в развитии этого осложнения ХБП [20-22] (рис. 2).

Гипокальциемия

У пациентов с ХБП имеется несколько факторов, приводящих к снижению кальция в крови:

- Уменьшение всасывания кальция в кишечнике в результате недостаточности/дефицита активной формы витамина D (кальцитриола);
- Устойчивость скелета к кальциемическому действию ПТГ, препятствующая поступлению кальция из кости в кровь;
- Преципитация кальция с образованием кальций-фосфатных солей при развитии гиперфосфатемии.

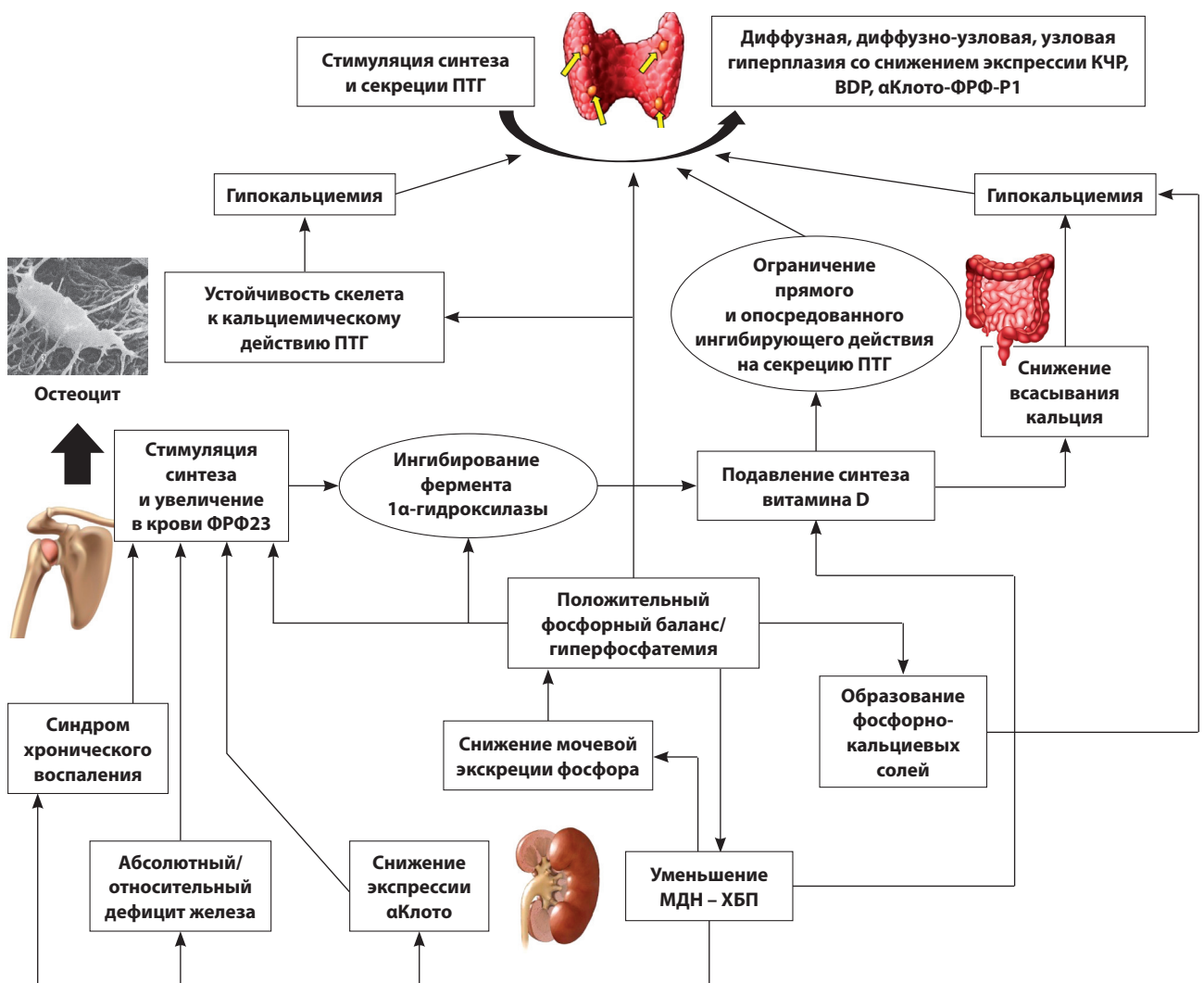


Рис. 2. Схема патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек
 МДН – масса действующих нефронов; КЧР – кальций-чувствительные рецепторы; VDR – витамин-D-рецепторы;
 αКлото-ФРФ-Р1 – рецептор1-ФРФ23-Клото

Fig. 2. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

Повышенный синтез и секреция ПТГ под влиянием гипокальциемии, постепенно формирующаяся гиперплазия ОЩЖ и снижения на её поверхности экспрессии кальций-чувствительных рецепторов обуславливает резистентность железы к ингибирующему действию кальция, что способствует дальнейшему прогрессированию ГПТ [21].

Положительный фосфорный баланс/ гиперфосфатемия

Отправной точкой развития ГПТ у пациентов с ХБП считают увеличение нагрузки организма фосфором (положительный фосфорный баланс) вследствие снижения почечной функции. Сывороточный фосфор оказывает стимулирующее влияние на синтез и секрецию ПТГ через прямые и косвенные механизмы, причем последние установлены лучше [23, 24]. К ним относятся:

- Обратная взаимосвязь между сывороточными концентрациями фосфора и кальция. Повышение уровня фосфора в крови сопровождается образованием кальций-фосфатных солей, что приводит к снижению уровня ионизированного кальция – главного физиологического стимула синтеза и секреции ПТГ;
- Ингибирующее действие фосфора на фермент 1α -гидроксилазу, который принимает участие в синтезе $1,25$ -дигидроксивитамина D. Недостаток $1,25$ -дигидроксивитамина D стимулирует синтез и секрецию ПТГ несколькими путями (см. ниже);
- Стимулирующее действие фосфора на остециты и остеобласты, в которых синтезируется ФРФ23;
- Формирование устойчивости скелета к кальциемическому действию ПТГ, что приводит к гипокальциемии;
- Установленный в экспериментальных исследованиях подавляющий эффект фосфора на экспрессию кальций-чувствительных рецепторов ОЩЖ, что снижает чувствительность железы к гипокальциемии;
- Предполагается взаимодействие фосфорной нагрузки организма с пока не определенным кишечным фактором; итогом такого взаимодействия может быть повышение функции ОЩЖ.

Прямой стимулирующей эффект внеклеточного фосфора на функцию ОЩЖ экспериментально установлен, хотя точный чувствительный механизм, посредством которого он осуществляется, остается пока неясным и его существование в процессе развития ГПТ у пациентов с ХБП требует подтверждения.

Недостаточность/дефицит активной формы витамина D (D-гормон, кальцитриол)

Снижение содержания активной формы витамина D характерно для пациентов с ХБП и обусловлено различными причинами:

- 1) недостаточное поступление нативного витамина D;
- 2) ограниченное пребывание на солнце;
- 3) сниженное поглощение предшественника кальцитриола клетками проксимальных канальцев;
- 4) подавление синтеза вследствие уменьшения массы действующих нефронов и ингибирования активности фермента 1α -гидроксилазы под воздействием повышающихся уровней фосфора и ФРФ23;
- 5) вследствие нарастающего катаболизма из-за увеличения активности фермента 24α -гидроксилазы.

Недостаточность/дефицит витамина D способствует формированию/ прогрессированию вторичного ГПТ и развитию гиперплазии ОЩЖ путем нескольких механизмов [25]:

- нарушения прямого подавляющего действия кальцитриола на синтез мРНК ПТГ;
- уменьшения уровня кальциемии вследствие ограниченной абсорбции кальция в кишечнике;
- нарушения опосредованного через увеличение экспрессии кальций-чувствительных рецепторов ингибирующего эффекта кальцитриола на секрецию ПТГ;
- активации ядерного фактора каппа В (NF κ B) в ОЩЖ;
- изменения взаимодействия кальцитриола с рецепторами витамина D из-за снижения их экспрессии, характерного для состояния уремии и гиперплазии ОЩЖ.

Предполагается также влияние полиморфизма гена рецептора витамина D; установлено, что пациенты с генотипом ВВ и Вв, как правило, имеют более низкие уровни ПТГ крови [26].

Однако все эти данные не позволяли в полной мере объяснить развитие ГПТ, диагностируемого уже на ранних стадиях ХБП, когда в крови регистрируется снижение кальцитриола при нормальных значениях кальция и фосфора.

αКлото-Фактор роста фибробластов 23

Открытие и накопление информации о ФРФ23 в последние десятилетия помогли в понимании ранней стадии патогенеза вторичного ГПТ до появления гиперфосфатемии. ФРФ23 представляет собой белок с молекулярной массой 22,5 кДа, синтез которого кодируется геном, расположенном на 12-ой хромосоме. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали нарастание уровня ФРФ23 в крови на ранних стадиях ХБП еще до повы-

печения уровня ПТГ. Увеличение в ответ на фосфорную нагрузку сывороточных уровней ПТГ и ФРФ23, обладающих синергическим фосфатурическим действием, направлено на предотвращение накопления фосфора в организме. ФРФ23 связывается со своим мембранным ко-рецептором α Клото и индуцируют фосфатурино через подавление ко-транспортера фосфата натрия.

Ген α Клото расположен на большом плече 13-й хромосомы человека и экспрессируется главным образом в почечных канальцах, ОЩЖ и сосудистых сплетениях. Экспрессия α Клото индуцируется активаторами рецепторов витамина D, таким образом, α Клото играет ключевую роль в опосредованных ФРФ23 эффектах на минеральный обмен. α Клото считается ранним биомаркером ХБП. Он оказывает дополнительное автономное независимое от ФРФ23 антикальциурическое и фосфатурическое действие, которое обусловлено присутствием в основном синтезируемой в почках растворимой и циркулирующей его формой. Кроме того, установлено, что α Клото через взаимодействие с кальций-чувствительными рецепторами ингибирует синтез ПТГ и пролиферацию ОЩЖ [27-29].

Оказалось, что синтез в остеоцитах ФРФ23 стимулируется не только развивающимся у пациентов с ХБП положительным фосфорным балансом, но и зачастую присутствующей у этих пациентов воспалительной реакцией: опухолю-некротизирующий фактор- α и интерлейкин-6 способны увеличивать транскрипцию в остеоцитах ФРФ23, который, в свою очередь, стимулирует печеночный синтез интерлейкина-6 и С-реактивного белка, замыкая порочный круг «хроническое воспаление – синтез ФРФ23». Еще одна возможная причина повышенного синтеза ФРФ23 при ХБП – это истинный или функциональный дефицит железа и связанное с ним гипоксическое состояние. Накопление ФРФ23 в крови у пациентов с ХБП происходит не только вследствие его усиленного синтеза под воздействием различных факторов, но и вследствие замедления деградации на фоне снижения почечной функции [30, 31].

Под влиянием ФРФ23 уменьшается активность фермента 1α -гидроксилазы и повышается активность фермента 24α -гидроксилаза, что приводит к недостаточному синтезу и избыточному распаду $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Дефицит кальцитриола стимулирует синтез и секрецию ПТГ напрямую на уровне ОЩЖ и косвенно через подавление всасывания кальция в тонкой кишке и снижение его содержания в крови.

Повышенная мочевая экскреция фосфора способствует дальнейшей утрате почечной функции, что сопровождается снижением почечной экспрессии α Клото, снижением клиренса и увеличением в крови уровня ФРФ23 и формированием устойчивости организма к фосфатурическому действию этого гормона [32, 33]. При ХБП 4 ст. количество

нефронов сокращается до такой степени, что повышенные концентрации ПТГ и ФРФ23 не способны увеличивать почечную экскрецию фосфора, развивается гиперфосфатемия вместе с гипокальциемией. На этом этапе гиперфосфатемия, гипокальциемия и нарастающий дефицит кальцитриола продолжают стимулировать повышенный синтез и секрецию ПТГ, который, есть основания предполагать, может способствовать появлению или поддержанию характерной для ХБП воспалительной реакции и дополнительной продукции ФРФ23 [34]. И, если поначалу избыточная секреция ПТГ представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на поддержание физиологического сывороточного уровня кальция и фосфора, а также нейтрального костного метаболизма, то в дальнейшем развивается сначала диффузная, затем диффузно-узловая и узловая гиперплазия ОЩЖ. Переход от диффузной к диффузно-узловой и узловой гиперплазии ОЩЖ характеризуется прогрессирующим уменьшением экспрессии рецепторов на поверхности ОЩЖ – кальций-чувствительных рецепторов, рецепторов витамина D, рецептор1-ФРФ23 и железа становится невосприимчивой к действию своих естественных ингибиторов. Формируется устойчивый вторичный, а затем третичный ГПТ.

Дефицит α Клото, формирующийся в процессе прогрессирования ХБП, влечет за собой не только повышенный уровень ФРФ23 в крови, но и усиленный синтез альдостерона. Как оказалось, феномен гиперальдостеронизма тесно связан с гиперфункцией ОЩЖ. Альдостерон стимулирует синтез ПТГ путем (а) прямого воздействия на главные клетки ОЩЖ через связывание с расположенными в них минералокортикоидными рецепторами и (б) опосредованного – за счет кальций- и магнийуретического эффекта с развитием гипокальциемии и гипомagneмией [35].

В последние несколько лет получена новая интересная информация о молекулярном механизме взаимодействия α Клото/ФРФ23 и канонической Wnt/ β -катенин сигнальной системы. Оказалось, что изменение уровня α Клото/ФРФ23 тесно связано с активностью канонического Wnt/ β -катенин молекулярного сигнального пути через микроРНК [36-38]. В ходе экспериментального исследования были получены убедительные данные, подтверждающие выдвинутую авторами гипотезу: взаимодействие между осью α Клото/ФРФ23, передачей сигналов Wnt/ β -катенин и микроРНК-29a может способствовать развитию ХБП-ассоциированного ГПТ. Авторы установили, что активация экспрессии α Клото снижала активность передачи сигналов Wnt/ β -катенин в клетках ОЩЖ за счет подавления экспрессии микроРНК-29a, приводящего, в свою очередь, к усилению экспрессии ингибиторов передачи сигналов Wnt/ β -катенин, таких как Dickkopf-родственные белки [39].

Устойчивость скелета к кальциемическому действию ПТГ

Измененный ответ скелета на действие ПТГ у пациентов с ХБП, или «скелетная резистентность к ПТГ» – еще один механизм, участвующий в стимуляции роста ОЩЖ. Существует множество факторов, способствующих развитию этого процесса, среди которых выделяют нарушение действия витамина D при уремии, увеличение уровня циркулирующего остеопротегерина и склеростина, изменение экспрессии рецептора ПТГ и др.

Таким образом, ХБП-ассоциированный ГПТ имеет сложный генез, в котором принимают участие множество разнообразных патофизиологических механизмов на органном, клеточном и молекулярном уровне.

Эпидемиология

Вторичный ГПТ представляет собой одно из наиболее частых осложнений, ассоциированных с ХБП. Оно развивается на ранних стадиях ХБП и прогрессирует по мере утраты почечной функции. Социальные и экономические последствия вторичного ГПТ у пациентов с ХБП серьезны. Заболевание связано с повышенным риском развития высокообменной болезни скелета (включая фиброзный остеит) и костных переломов, сердечно-сосудистой кальцификации, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, затрудняют выполнение у них трансплантации почки, приводят к повторным госпитализациям и увеличивают летальность. Это требует все большего и большего внимания со стороны системы здравоохранения и значительных финансовых расходов по сравнению с другими осложнениями ХБП [40, 41].

Оценить истинную распространенность ГПТ при ХБП 3-5 ст. затруднительно, поскольку в настоящее время отсутствует единое мнение в отношении целевого уровня сывороточного ПТГ у этих пациентов. Сообщается, что более, чем у половины пациентов с ХБП 3-4 ст. выявляется вторичный ГПТ [42]. В одной из последних публикаций указывается на 30%, 19%, 11% и 16% пациентов, имевших соответственно ПТГ 150-300 пг/мл, 300-450 пг/мл, 450-600 пг/мл и >600 пг/мл перед началом лечения программным гемодиализом [43].

В диализной популяции пациентов с ХБП частота ГПТ колеблется в широком диапазоне в зависимости от выбранного целевого уровня ПТГ крови. По данным систематического обзора от 2015 г. при использовании в качестве диагностического критерия ПТГ >300 пг/мл распространенность ГПТ в Европе и Австралии колебалась от 30 до 49%, в США и Канаде составляла 54%, в Индии и Японии соответственно – 28% и 11,5% [44].

Информация о распространенности ГПТ в Российской популяции пациентов с ХБП фрагментарная. Она практически отсутствует для додиализных пациентов из-за нерегулярного определения у них ПТГ крови. Сообщается всего о 4,1% ГПТ в группе 2376 пациентов с установленным диагнозом ХБП 1-5 ст., среди которых 1106 имели ХБП 3-5 ст. [45]. В диализных центрах ситуация лучше – отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества свидетельствует о том, что на конец 2018 г. у 93,4% пациентов определялся ПТГ крови, тремя годами ранее – у 91,7% [46, 47]. Согласно последнему опубликованному анализу 54,8% и 28,6% пациентов Российских центров гемодиализа имели ПТГ >300 пг/мл и ПТГ >600 пг/мл, соответственно [48]. Похожие результаты получены при обследовании 1594 пациентов из 19 диализных центров Северо-Западного Федерального округа и Республики Бурятия и при обследовании 230 пациентов из листа ожидания на трансплантацию почки в Подмосковном регионе: ГПТ диагностирован соответственно у 60% и 62% пациентов при диагностическом значении ПТГ >300 пг/мл и у 29% и 28% при диагностическом значении ПТГ >600 пг/мл. По мере увеличения продолжительности диализной терапии частота ГПТ увеличивается – установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ПТГ в крови и длительностью диализного лечения [49, 50].

Клиническая картина

Клинические проявления вторичного ГПТ у пациентов с ХБП очень разнообразны и регистрируются со стороны многих органов и систем. Наиболее ярко проявляется костно-мышечная патология, а также сердечно-сосудистые и другие внескелетные нарушения (табл. 1).

Костно-мышечная патология

Поражение костной системы – наиболее серьезное проявление вторичного ГПТ. Костная патология чаще представлена высокообменной костной болезнью, включая фиброзно-кистозный остеит, хотя возможны и другие варианты ренальной остеодистрофии. Она наблюдается почти у всех пациентов с вторичным ГПТ и связана с ПТГ-индуцированной остеокласт-зависимой резорбцией кости, которая приводит к изменению её структуры из-за повышенной продукции костного матрикса и уменьшения процесса минерализации. В результате нарушенного костного метаболизма формируется неорганизованная кость со сниженной механической плотностью и склонностью к переломам. Основные характеристики высокообменной костной болезни представлены в таблице 2 [21].

Таблица 1 | Table 1

Клинические проявления вторичного ГПТ у пациентов с ХБП [21]
 Clinical manifestations of secondary HPT in patients with CKD [21]

Скелетно-мышечная система	а) боли в костях б) переломы в) острая ложная подагра г) кальцифицированные артриты д) деформация скелета е) проксимальная миопатия ж) спонтанные разрывы сухожилий з) задержка роста и) смещение эпифизов к) кальцификация опухолей
Сердечно-легочная система	а) кальцификация коронарных сосудов, миокарда, блокада проводящих путей сердца, сердечная недостаточность б) кальцификация легочных сосудов в) артериальная гипертензия
Кожные проявления	а) зуд б) кальцификация кожи
Офтальмологические нарушения	а) кальцификация роговицы (поверхностная кератопатия) б) кальцификация конъюнктивы (с симптомами «красного глаза или «белого глаза»)
Метаболические и эндокринные нарушения	а) резистентность к инсулину б) гипертриглицеридемия в) импотенция г) нарушение менструального цикла и/или бесплодие
Гематологические нарушения	а) анемия б) панцитопения
Неврологические нарушения	а) энцефалопатия б) периферическая нейропатия в) нарушение функции вегетативной нервной системы г) синдром беспокойных ног д) нарушения интеллекта е) нарушение сна

Таблица 2 | Table 2

Характеристика высокообменной костной болезни (включая фиброзный остеит) при ХБП-ассоциированном ГПТ [21]

Characteristics of high-turnover bone disease (including fibrous osteitis) in CKD-associated HPT [21]

Клинические проявления	Боли в костях, костные деформации, остеопенический синдром с повышенным риском костных переломов и сосудистой кальцификацией, уремический костный леонтиаз
Биохимические отклонения	Высокий уровень ПТГ, фосфора и щелочной фосфатазы, различный уровень кальция, низкий уровень кальцитриола
Гистологические признаки	Ускоренный костный метаболизм, костные трабекулы неправильной формы с образованием многочисленных аномальных участков ремоделирования, большое количество костных клеток, имеющих неправильную форму и нерегулярное расположение

Деформация костей скелета наблюдается при тяжелом течении ГПТ: бедренная кость приобретает форму "пастушьей палки", позвонки – "рыбьих позвонков", таз – "карточного сердца", формируются кифоз/сколиоз позвоночника, наблюдается уменьшение роста пациента, появляется «утинная» походка. Тяжелое течение ГПТ также может привести к образованию «бурой (коричневой) опухоли» (остеокластома), которая представляет собой очаг костной резорбции с кровоизлиянием и разрастанием грануляционной ткани. Часто встречающаяся локализация «бурой (коричневой) опухоли» – ребра, верхняя/нижняя челюсть, кости таза.

Уменьшение минеральной костной массы (остеопенический синдром) в большей степени затрагивает кости с кортикальной структурой строения и является важнейшим фактором риска костных пе-

реломов, которые при ХБП встречаются в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции, хотя не все они связаны с ГПТ [51, 52]. Проведенный нами анализ минеральной плотности кости в трех отделах скелета у пациентов с тяжелым ГПТ выявил наличие остеопенического синдрома по Z-критерию в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius) у 70%, в проксимальном отделе бедра (Femur Neck) у 31% и в поясничном отделе позвоночника (L₁-L₄) у 25% пациентов, по T-критерию – соответственно у 100, 100 и 75% пациентов [53]. Распространенность и выраженность остеопенического синдрома указывают на тяжесть и давность ГПТ, а нарастание дефицита минеральной костной массы – на его прогрессирующее течение. Так, у пациентов с тяжелым ГПТ, подвергшихся хирургическому лечению, при первом обследовании минеральная плотность кости по Z-критерию со-

ставила в дистальном отделе предплечья ($1/3$ Radius) $-1,4 \pm 1,0$, через год $-3,2 \pm 1,1$ ($p=0,003$), через два года $-3,7 \pm 1,1$ SD ($p=0,006$), в проксимальном отделе бедра (Femur Neck) соответственно $-0,5 \pm 0,5$, $-0,8 \pm 0,6$ ($p=0,056$), $-1,3 \pm 0,6$ SD ($p=0,003$), в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) соответственно $-1,0 \pm 1,3$, $-1,4 \pm 1,1$ ($p=0,045$), $-1,7 \pm 0,8$ SD (н.д.).

К тяжелому проявлению костной патологии при вторичном ГПТ относятся изменения в костях лицевого и мозгового черепа – уремический костный леонтиаз [54-56]. Леонтиаз костный – это сборное понятие, обозначающее поражения лицевого черепа, протекающего с обезображиванием лица. Уремический костный леонтиаз описан давно, он характеризуется:

- значительной гипертрофией верхней челюсти;
- истончением кортикального слоя костей лицевого черепа;
- отсутствием кортикомедуллярной дифференциации в костях лицевого и мозгового черепа.

Изменение лица имеет серьезные социальные последствия для пациентов с ХБП и ГПТ.

Гиперпаратиреоидная костная патология тесно связана со сдвигами в функционировании мышечной системы и развитием саркопении. Это нашло отражение в появлении объединяющего термина – остеосаркопении. Рассматривается несколько механизмов, посредством которых ПТГ вызывает снижение мышечной массы и силы: отклонения в аминокислотном метаболизме и увеличение свободного внутриклеточного кальция в мышечной ткани, повышенный циркулирующий уровень интерлейкина-6 и пониженный – инсулиноподобного фактора роста 1. Клиническим последствием саркопении и снижения мышечной силы являются мышечная слабость, нарушение равновесия, нестабильность походки, склонность к падению [57].

Внескелетная патология

Среди внескелетной патологии, развивающейся при вторичном ГПТ, ведущее место принадлежит сердечно-сосудистой кальцификации. Различают четыре формы гиперпаратиреоидной сердечно-сосудистой кальцификации, которые встречаются в различной степени выраженности:

- 1) кальцификация интимы;
- 2) медиальный кальциноз;
- 3) кальцификация сердечных клапанов;
- 4) кальцинирующая уремическая артериолопатия (феномен кальцифилаксии).

Важнейшими факторами риска развития интимальной кальцификации артерий выступают традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, встречающиеся как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП: возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет. Она чаще наблюдается в артериях крупного и среднего

калибра, приводит к сужению просвета сосуда, снижению перфузии и ишемии органов. У пациентов с ХБП присоединение вторичного ГПТ может способствовать прогрессированию атеросклероза и усугублению интимальной кальцификации артерий, в частности, за счет нарушения углеводного гомеостаза. Установлено, что у пациентов с ХБП высокий уровень ПТГ крови подавляет функцию β -клеток поджелудочной железы и тормозит синтез инсулина, тем самым оказывая влияние на обмен глюкозы [58].

Медиальная кальцификация (медиакальциноз, склероз Менкеберга) является наиболее характерным вариантом, «специфической особенностью» для пациентов с ХБП, которая напрямую связана с развитием ГПТ и усиливается при его прогрессировании. Медиальный кальциноз представляет собой сложный активно-пассивный процесс, напоминающий процесс формирования кости. Сопровождающее ГПТ нарушение кальций-фосфорного обмена приводит к фенотипической трансформации сосудистых гладкомышечных клеток с образованием остеобласт-подобных клеток. Последние продуцируют и выделяют внеклеточные матричные везикулы, содержащие минералы фосфата и кальция в форме гидроксиапатита. Медиальная кальцификация поражает средний гладкомышечный слой артериальной стенки, не сопровождается сужением просвета сосуда, но вызывает увеличение его жесткости и может локализоваться во всех типах артерий (рис. 3, 4) [59, 60].

Кальцинирующая уремическая артериолопатия (кальцифилаксия) представляет собой редкую, но очень тяжелую форму кальцификации медиального слоя мелких артерий и артериол кожи, а также подкожной клетчатки, которая сопровождается ок-



Рис. 3. Рентгенограмма стопы пациентки с ХБП 5 (D) ст. и тяжелым ГПТ (ПТГ 2094 пг/мл, кальций 2,7 ммоль/л, фосфор 3,3 ммоль/л): кальциноз мелких артерий

Fig. 3. X-ray of the foot in a patient with CKD 5 (D) st. and severe HPT (PTH 2094 pg/ml, calcium 2,7 mmol/l, phosphorus 3,3 mmol/l): calcification of small arteries

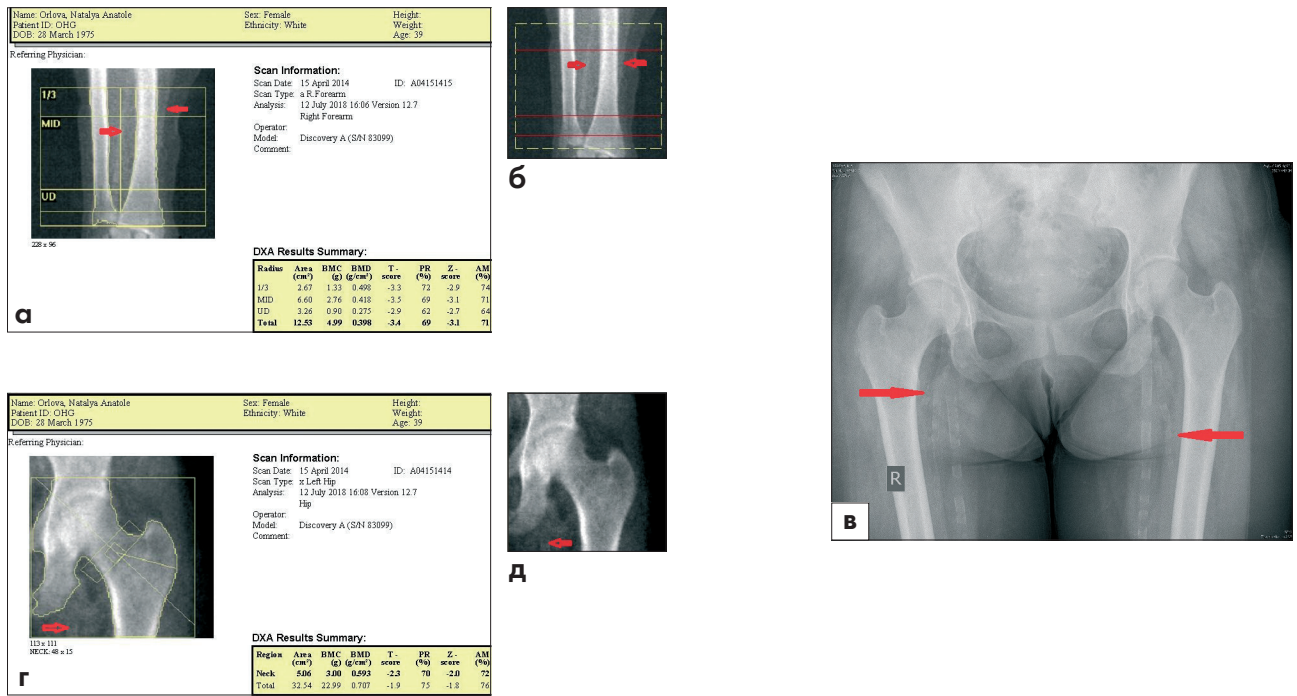


Рис. 4. Результат двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и рентгенограмма костей таза пациентки с ХБП 5 (Д) ст. и тяжелым ГПТ: ПТГ 1754 пг/мл, кальций 2,3 ммоль/л, фосфор 2,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 400 ед/л (норма 31-115)

a, б. кальциноз лучевой и локтевой артерий; в. кальциноз обеих бедренных артерий; г, д. кальциноз бедренной артерии

Fig. 4. The result of dual-energy X-ray absorptiometry and X-ray of the pelvic bones in a patient with CKD 5 (D) st. and severe HPT: PTH 1754 pg/ml, calcium 2,3 mmol/l, phosphorus 2,2 mmol/l, alkaline phosphatase 400 U/l (norm 31-115)

a, b. calcification of the radial and ulnar arteries; c. calcification of both femoral arteries; d, e. calcification of the femoral artery

клязирующей пролиферацией интимы и тромбозом с образованием язвенно-некротических дефектов кожи и подлежащих тканей и высоким риском присоединения инфекции. Эта форма сосудистой кальцификации не является обязательным атрибутом вторичного ГПТ; существуют факторы риска её развития, совершенно не связанные с данным осложнением ХБП. Однако присоединение кальцинирующей уремической артериолопатии значительно утяжеляет состояние пациента, снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз [61, 62].

В реальной клинической практике гиперпаратиреоидная сердечно-сосудистая кальцификация у пациентов с ХБП ассоциируется с развитием/прогрессированием сердечно-сосудистой патологии – острым инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца, нарушением сердечного ритма, в том числе фатального, недостаточностью кровообращения, которые являются важнейшей причиной сердечно-сосудистой летальности, в несколько раз превышающих таковую в других группах риска. Кальцификация периферических артерий осложняет формирование постоянного сосудистого доступа (артериовенозной фистулы) для проведения заместительной почечной терапии – гемодиализа,

а также может создавать трудность/невозможность выполнения сосудистого анастомоза при трансплантации почки. Помимо кальцификации артерий, повышенный уровень ПТГ активирует симпатическую нервную систему, вызывает эндотелиальную дисфункцию, что также способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии на фоне ГПТ.

Другим примером внескелетной кальцификации является околосуставное отложение солей кальция и фосфора (рис. 5).

Тяжелый ГПТ у пациентов с ХБП может стать одной из причин резистентной к лечению препаратами эритропоэтина анемии. Обсуждаются несколько механизмов подобной ситуации: (1) непосредственное токсическое влияние ПТГ на эритроидные предшественники, (2) усиление гемолиза, (3) развитие фиброза костного мозга [63]. Получены убедительные экспериментально-клинические доказательства о возможном участии вторичного ГПТ у пациентов с ХБП в развитии патологии со стороны и других органов и систем (табл. 1). В частности, установлено участие ПТГ в термогенезе и гиперметаболизме, что указывает на то, что ГПТ может быть одним из факторов риска белково-энергетической недостаточности [64]. Таким образом, вторичный ГПТ через формирование серьезной

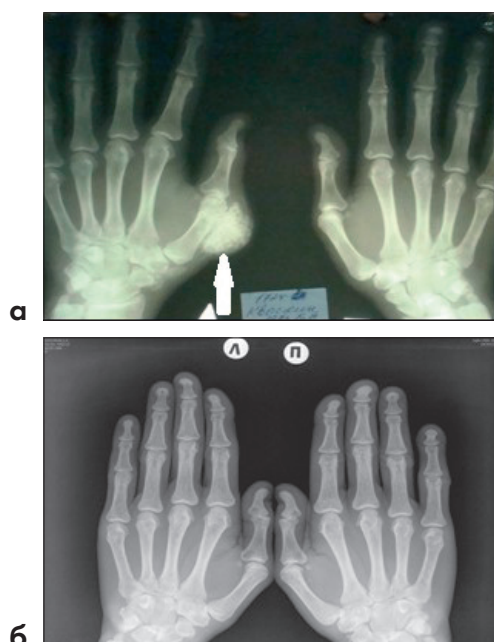


Рис. 5. Рентгенограммы кистей пациента с ХБП 5(Д) ст. и тяжелым ГПТ: ПТГ >2500 пг/мл, кальций 2,4 ммоль/л, фосфор 2,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза 270 ед/л (норма 31-115)
а. околосуставная кальцификация (до паратиреоидэктомии);
б. через год после паратиреоидэктомии

Fig. 5. X-ray of the hands in a patient with CKD 5(D) st. and severe HPT: PTH >2500 pg/ml, calcium 2.4 mmol/l, phosphorus 2.4 mmol/l, alkaline phosphatase 270 U/l (norm 31-115)
a. periarticular calcification (before parathyroidectomy);
b. one year after parathyroidectomy

костно-мышечной патологии и различные внескелетные нарушения оказывают существенное влияние на качество медико-социальной реабилитации и выживаемость пациентов с ХБП.

Важно помнить, что, несмотря на мультиморбидность вторичного ГПТ, некоторые клинические проявления у пациентов с ХБП могут быть следствием не только непосредственно повышенного сыровоточного уровня ПТГ, но и других факторов, вызывающих развитие ГПТ (гипефосфатемия, недостаточность/дефицит витамина D, повышенный уровень ФРФ23 и др.), а также сопутствующих утрате

почечных функций метаболических нарушений. Причинно-следственная связь между вторичным ГПТ и внескелетными проявлениями пока четко не установлена, равно как и не получено подтверждения тому, что успешная коррекция ГПТ приводит к полной ремиссии этих проявлений.

Диагностика

Оценка биохимических маркеров

Диагноз вторичного ГПТ является лабораторным и включает обязательное определение комплекса биохимических параметров: ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (общей или костно-специфической), кальцитриола. Изменение содержания в крови ПТГ и кальцитриола может регистрироваться уже при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 70-60 мл/мин, кальция и фосфора – при СКФ ниже 30-20 мл/мин, таким образом, динамическую оценку биохимических маркеров ГПТ следует начинать пациентам с ХБП 2-3а ст. Периодичность обследования определяется, прежде всего, степенью и скоростью угасания почечной функции, т.е. стадией ХБП (табл. 3) [65, 66]. В отдельных случаях она может быть установлена индивидуально в зависимости от характера и тяжести выявленных отклонений со стороны маркеров ГПТ, терапевтической тактики, ответной реакции на проводимую терапию, а также периодичности обследования, принятой в данном регионе.

Паратиреоидный гормон

Повышенное содержание в крови ПТГ указывает на развитие ГПТ, однако пока отсутствует четкое представление о целевом сыровоточном уровне ПТГ у пациентов с ХБП, т.е. том адаптивном умеренном повышении ПТГ, который необходим для поддержания нейтрального минерального и костного обмена. Прежде всего, остается спорным диагностический критерий для ГПТ у пациентов с додиализными стадиями ХБП. У пациентов с ХБП 3б-4 ст. в качестве диагностического критерия предлагается

Таблица 3 | Table 3

Периодичность исследования биохимических параметров ГПТ у пациентов с ХБП [65, 66]
 Frequency of HPT biochemical parameters study in patients with CKD [65, 66]

Биохимический параметр	Стадия ХБП				
	1-2	3	4	5	5 (Д)
Неорганический фосфор	1	2	2	4	12
Кальций (ионизированный и/или общий, альбумин-скорректированный)	1	2	2	4	12
Паратиреоидный гормон	1	1	1	2	2-4
Щелочная фосфатаза (общая или костная фракция)	1	1	1	2	2-4
Витамин D (25ОНD, кальцитриол)	1	1	1	1	1-2

уровень ПТГ крови в пределах верхней границы референсного интервала или немного выше, поскольку у них уже регистрируется устойчивость скелета к кальциемическому действию ПТГ. У больных с ХБП 4-5 ст. перед началом диализной терапии допустимо большее превышение верхней границы референсного интервала с целью сохранения фосфатурического эффекта, хотя показано, что высокие показатели ПТГ крови у этих пациентов прогнозируют сохранение их через год лечения гемодиализом и необходимость использования большего объема лекарственных средств для коррекции ПТГ [43].

Для диализных пациентов предлагается несколько вариантов целевого диапазона ПТГ, установленного по результатам анализа неблагоприятных исходов [65-69]. Вышедшие в 2017 г. обновления клинических рекомендаций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) по минерально-костным нарушениям при ХБП подтвердили необходимость соблюдения целевого ПТГ крови в пределах 2-9-кратной верхней границы референсного интервала. Эта рекомендация содержит два принципиальных положения. Первое – это широкий диапазон целевого ПТГ. Он обусловлен тем, что устойчиво высокий сывороточный уровень ПТГ (более 450 пг/мл) тесно связан с высокообменной костной болезнью, в то время как при умеренно высоком уровне ПТГ (300-450 пг/мл) может наблюдаться высокий, нормальный и даже низкий костный обмен [70]. Кроме того, определяемый интактный ПТГ представляет собой совокупность окисленной и неокисленной формы гормона. Окисленный ПТГ положительно коррелирует с интактным, но его взаимодействие с рецептором и физиологическая функция соответственно изменяются [71, 72]. Второе – это отсылка к кратности относительно верхней границы референсного интервала сывороточного ПТГ, а не к абсолютным его значениям, которая связана с используемой методикой определения гормона. В настоящее время исследование (интактного) ПТГ проводится тест-систем 2-го поколения Abbott (Architect, Alinity) и Roche (Cobas). Сравнительный анализ обеих технологий выявил несовпадение их референсных интервалов. Применительно к Abbott (Architect, Alinity) референсный интервал для российской популяции практически здоровых людей без дефицита витамина D составил 12,3-91,5 пг/мл [73].

Рекомендация KDIGO в отношении целевой сывороточной концентрации ПТГ имеет не абсолютный уровень доказательности (2C). Недавно проведенное проспективное, одноцентровое когортное исследование, включившее 346 гемодиализных пациентов с длительностью наблюдения 58 мес., установило связь между ПТГ в сыворотке и смертностью пациентов от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, которая соответствует U-образной кривой [74]. Оптимальный уровень ПТГ крови, обе-

спечивающий наименьший риск смертности, находился в интервале от 150 пг/мл до 450 пг/мл (референсный интервал 15-75 пг/мл). В определенной степени полученные в этом исследовании результаты согласуются с данными Sprague S.M. et al. [70], показавшими, что устойчивый уровень ПТГ крови более 450 пг/мл тесно связан с высокообменной костной болезнью.

Таким образом, в реальной клинической практике пациентам с ХБП рекомендуется индивидуальный подбор целевого ПТГ крови. На этапе диализной терапии следует стремиться поддерживать ПТГ крови в достаточно широком диапазоне. Он не должен быть менее двух и более 4-6 верхних границ референсного интервала (с учетом методики определения). В отдельных случаях представляется допустимым следовать рекомендации KDIGO, т.е. предотвращать отклонение ПТГ крови за пределы 2-9-кратной верхней границы референсного интервала (с учетом методики определения). Главным условием является стабильный уровень ПТГ крови на протяжении длительного времени наблюдения за пациентом и отсутствие отклонений со стороны других лабораторных маркеров, а также отсутствие клинических проявлений ПТГ.

Кальций

Второй биохимический маркер ПТГ – сывороточный альбумин-скорректированный кальций крови. Известно, что активной метаболической фракцией является ионизированный кальций, однако в клинической практике чаще определяют общий кальций крови. Соотношение между ионизированным и общим кальцием зависит от многих факторов – альбумина, рН крови, накопления неорганических и органических анионов, что значительно снижает прогностическую значимость общего кальция крови в отношении его ионизированной фракции. Использование всех факторов для коррекции содержания общего кальция в крови сложное и затратное мероприятие, поэтому рекомендуется оценивать его уровень только с учетом альбумина крови. Тем не менее, специалисты подчеркивают, что прямое измерение ионизированного сывороточного кальция может быть предпочтительнее как с точки зрения информативности, так и с точки зрения экономической эффективности [75, 76]. У пациентов с ХБП и ПТГ общий кальций крови (после коррекции на альбумин) в большинстве случаев находится в целевом диапазоне, у некоторых пациентов регистрируется гипокальциемия, а у пациентов с тяжелым прогрессирующим течением и формированием третичного ПТГ – гиперкальциемия. Последнюю следует дифференцировать от гиперкальциемии, вызванной другими причинами: прием препаратов витамина D, кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов и др.

Таблица 4 | Table 4

Сывороточные концентрации кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы (общей) при ГПТ у пациентов с ХБП 5 (Д) ст.
Serum concentrations of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase (total) activity in patients with HPT and CKD 5 (D) st.

Сывороточная концентрация	ПТГ крови	
	ПТГ > 585 пг/мл (n=63)	ПТГ 130-585 пг/мл (n=147)
Кальций общий, ммоль/л [Ме (Q1-Q3)]	2,3 (2,2; 2,5)	2,3 (2,2; 2,4)
Целевой уровень (2,1-2,6 ммоль/л)	84,2%	95,3%
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), %	9,5%*	2,0%
Гипокальциемия (<2,1 ммоль/л), %	6,3%	2,7%
Фосфор крови, ммоль/л	1,91 (1,61; 2,31)*	1,72 (1,41; 1,92)
Целевой уровень (0,87-1,49 ммоль/л), %	12,7*	42,9
Гиперфосфатемия (>1,49 ммоль/л), %	87,3*	57,1
Гипофосфатемия (<0,87 ммоль/л), %	0	0
Повышенная активность ЩФ крови, %	20,6*	4,1

Примечание: * $p < 0,001$

Фосфор

Ещё один важнейший биохимический маркер ГПТ – сывороточный фосфор, который повышается по мере прогрессирования ХБП и ГПТ. Гиперфосфатемия является не только причиной, но и следствием вторичного ГПТ. Уменьшение мочевого экскреции фосфора происходит вследствие ухудшения почечной функции, развития устойчивости к антифосфатурическому эффекту ФРФ23 из-за снижения почечной экспрессии α Клото, а также, возможно, из-за антифосфатурического эффекта протеинурии [77]. По мере нарастания тяжести ГПТ источником сывороточного фосфора становятся кости. В настоящее время целевой диапазон сывороточного фосфора четко обозначен – это референсный интервал для данной лаборатории [65, 66, 68, 69].

Щелочная фосфатаза

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) крови (чаще общей, реже костно-специфической фракции) относится к биохимическим маркерам метаболизма (формирования) костной ткани. Это информативный и доступный в широкой клинической практике параметр для диагностики свойственной ГПТ высокообменной костной болезни при условии отсутствия патологии печени. У пациентов с ХБП установлена строгая ассоциативная связь активности ЩФ с уровнем ПТГ крови, риском костных переломов и летального исхода, поэтому рутинное определение других, в том числе, новых костных биомаркеров крови (ФРФ23, склеростин, остеопротегерин) не очевидно [50, 78, 79].

Мы проанализировали содержание кальция, фосфора и активности ЩФ в крови у диализных пациентов с ГПТ и целевым уровнем сывороточного ПТГ (табл. 4). Содержание общего кальция оказалось сопоставимым в обеих группах, в то время как гиперфосфатемия и повышенный уровень ЩФ преобладали у пациентов с ГПТ.

Витамин D

Необходимость определения сывороточного содержания витамина D (кальцитриола и кальцидиола) у пациентов с ХБП и ГПТ продолжает обсуждаться. Специалисты сходятся во мнении, что оценка уровня 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) в крови нецелесообразна. Показан контроль за сывороточным уровнем 25-гидроксивитамина D (кальцидиола) и поддержание его в безопасном и биологически оптимальном диапазоне (20-40 нг/мл), что позволяет предотвратить развитие ГПТ на ранних стадиях ХБП [80].

Диагноз ГПТ у пациентов с ХБП не может быть установлен при однократном исследовании биохимических параметров или только по результату определения ПТГ крови. Важным условием своевременной диагностики ГПТ является одновременная оценка перечисленных выше основных биохимических маркеров заболевания, исследованных в динамике, и выявление тенденции изменения этих маркеров [66, 69].

Исследование костной системы

При тяжелом течении ГПТ, сопровождающемся высокообменной костной болезнью (фиброзно-кистозный остейт), рентгенография некоторых отделов скелета (кисти, череп, таз, позвоночник) позволяет выявить характерные костные изменения: повышение прозрачности костей, субпериостальную резорбцию и акростеолиз в фалангах, очаги резорбции в плоских костях и околоуставную кальцификацию, переломы, коричневые опухоли (рис. 5, 6). Метод широко доступен и легко воспроизводим, но мало информативен на начальном этапе ГПТ, для оценки минеральной костной массы и уточнения варианта ренальной остеодистрофии [81].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) выполняется с целью определения минеральной костной массы, она не позволяет

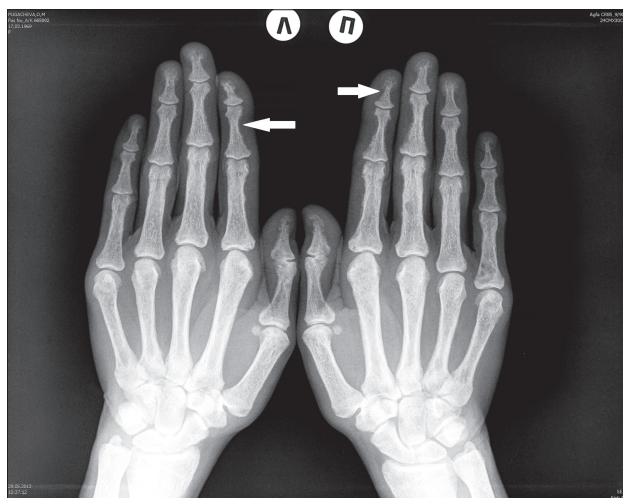


Рис. 6. Рентгенограмма кистей пациентки с ХБП 5 (Д) и тяжелым вторичным ГПТ: ПТГ 2230 пг/мл, кальций 2,5 ммоль/л, фосфор 1,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза 2348 ед/л (норма 31-115)

Снижение рентгенопрозрачности костной ткани; акростеолиз, истончение и субпериостальная резорбция кортикального слоя медиальных поверхностей средних фаланг 2-5 пальцев и основных фаланг 2 пальцев

Fig. 6. X-ray of the hands in a patient with CKD 5 (D) and severe secondary HPT: PTH 2230 pg/ml, calcium 2.5 mmol/l, phosphorus 1.1 mmol/l, alkaline phosphatase 2348 U/l (norm 31-115)
Decreased radiolucency of bone tissue; acrosteolysis, thinning and subperiosteal resorption of the cortical layer in the medial surfaces of the middle phalanges of 2-5 fingers and the main phalanges of 2 fingers

оценить качество кости – кортикальную и трабекулярную микроархитектонику. Метод не является обязательным исследованием при ГПТ у пациентов с ХБП, однако его проведение представляется целесообразным, поскольку он неинвазивен, может быть использован в динамике и указывает на риск возникновения костных переломов как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП [82, 83]. При направлении пациента на ДРА обязателен анализ минеральной плотности костной ткани в нижней трети предплечья. ПТГ преимущественно воздействует на кортикальную кость, поэтому у пациентов

с ГПТ остеопенический синдром развивается прежде всего в костях с кортикальным типом строения. Проведенное нами исследование подтвердило высокую информативность периферической ДРА. [53, 84]. Динамическое наблюдение за минеральной костной массой методом ДРА может служить дополнительным критерием эффективности медикаментозной терапии ГПТ, а также дополнительным показанием к оперативному лечению и критерием его эффективности (табл. 5).

Современные методы исследования костной системы, такие как количественная компьютерная томография, количественная компьютерная томография с высоким разрешением, микрокомпьютерная томография и микро-магнитно-резонансная томография в большей степени предсказывают риск переломов и микроархитектонику (гистологическое строение) кости, но они недостаточно доступны в широкой клинической практике.

Все перечисленные выше методы исследования не позволяют установить форму ренальной остеодистрофии, для её уточнения показано выполнение биопсии кости и гистоморфометрическое исследование [70]. Однако эта процедура является инвазивной, плохо воспроизводимой, требует специальной технической подготовки и специалиста для правильной интерпретации гистологического материала, поэтому в реальной клинической практике выполняется крайне редко.

Диагностика сердечно-сосудистой кальцификации

Наличие/отсутствие и выраженность кальцификации периферических артерий оценивается по результатам рентгенологического исследования конечностей, а также скорости пульсовой волны (рис. 3, 4). Мы наблюдали пациентов с тяжелым ГПТ, у которых периферические артерии в силу выраженного кальциноза визуализировались при исследовании минеральной плотности кости методом ДРА (рис. 4). О состоянии брюшного отдела аорты судят по данным рентгенографии брюшной полости, выполненной в боковой позиции. Для анализа

Таблица 5 | Table 5

Результаты динамической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии пациента К. 26 лет с ХБП 5 (Д) ст. и ГПТ
Results of dynamic dual-energy X-ray absorptiometry of patient K. 26 years with CKD 5 (D) st. and HPT

Параметр	Динамическое исследование				
	Первое	Через год	Через 2 г.	Через 3 г. (перед ПТЭ)	Через год после ПТЭ
ДРА: 1/3 лучевой кости, Z-score	-3,2	-3,9	-3,2	-3,5	-2,8
ДРА: Дистальный отдел предплечья, Z-score	-2,7	-3,3	-3,4	-3,9	-2,4
ДРА: Шейка бедра, Z-score	-1,2	-1,3	-1,9	-1,8	-0,3
ДРА: Поясничный отдел позвоночника (L2-L4), Z-score	-1,3	-1,6	-1,5	-1,9	0,2
Паратиреоидный гормон крови, пг/мл	1427	1508	>2500	>2500	132

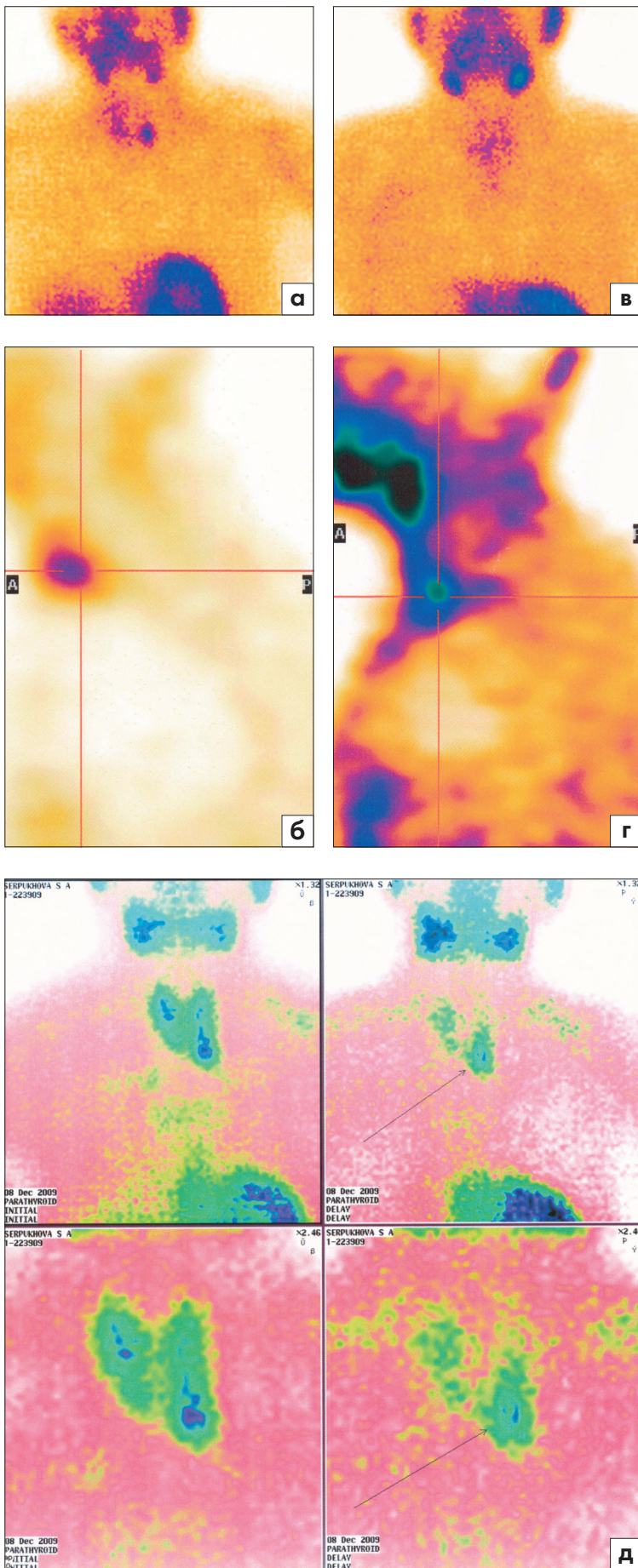


Рис. 7. Результат радионуклидного исследования ОЩЖ

а, б. Пациентка Б. 48 лет с ХБП 5 (Д) и ГПТ. Очаг аномального накопления индикатора, располагающийся кзади от нижней трети левой доли щитовидной железы. *Заключение:* признаки новообразования (аденомы) левой нижней ОЩЖ. При КТ шеи визуализированы 3 ОЩЖ, при ПТЭ удалены 3 увеличенных ОЩЖ.

в, г. Пациент Л. 51 г. с ХБП 5 (Д) и ГПТ. Очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата определяется на границе между средней и нижней третями правой доли щитовидной железы. *Заключение:* признаки новообразования (аденомы) правой нижней ОЩЖ. При ПТЭ удалены 4 увеличенных ОЩЖ.

д. Пациентка Б. 39 лет с ХБП 5 (Д) и ГПТ. Гиперинтенсивный очаг аномального накопления радиофармпрепарата овоидной формы с четкими ровными контурами контрастируется ниже и дорзальнее нижнего полюса левой доли щитовидной железы. *Заключение:* Сцинтиграфическая картина характерна для новообразования (аденомы) левой нижней ОЩЖ. При ПТЭ удалены 4 увеличенных ОЩЖ.

Fig. 7. The result of sestamibi scintigraphy of PTG

a, b. Patient B., 48 years old, with CKD 5 (D) and HPT. The focus of abnormal accumulation of the indicator, located posterior to the lower third of the left lobe of the thyroid gland. *Conclusion:* signs of neoplasm (adenoma) of the left lower PTG. Parathyroidectomy: three enlarged PTG removed.

c, d. Patient L., 51 years old, with CKD 5 (D) and HPT. The focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical is determined on the border between the middle and lower thirds of the right lobe of the thyroid gland. *Conclusion:* signs of neoplasm (adenoma) of the right lower PTG. Parathyroidectomy: four enlarged PTG removed.

e. Patient B., 39 years old, with CKD 5 (D) and HPT. A hyperintense focus of abnormal accumulation of the radiopharmaceutical, ovoid in shape with clear, even contours, is contrasted below and dorsally to the lower pole of the left lobe of the thyroid gland. *Conclusion.* The scintigraphic picture is typical for a neoplasm (adenoma) of the left lower PTG. Parathyroidectomy: four enlarged PTG removed.

кальцификации венечных артерий назначают различные модификации компьютерной томографии, сердца – эхокардиографию [65-69].

Визуализация ОЩЖ

Диагноз ГПТ у пациентов с ХБП является лабораторным и проведение визуализации ОЩЖ не обязательно. Визуализирующее исследование может выполняться для контроля эффективности медикаментозной терапии (динамика размеров/объема ОЩЖ), а также для решения вопроса о необходимости и планирования хирургического вмешательства – паратиреоидэктомии (ПТЭ). Во втором случае для оперирующего хирурга полезны оценка количества и расположения ОЩЖ, возможное обнаружение эктопированных желез. К обычно используемым методам визуализации ОЩЖ при вторичном ГПТ относят ультразвуковое исследование (УЗИ), мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию и радионуклидные исследования: сцинтиграфия с технеция [99mTc] сестамиби, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и ОФЭКТ, совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

УЗИ передней поверхности шеи достаточно информативно при условии проведения с высоким разрешением и цветной доплерографией, отсутствия патологии щитовидной железы и выполнения профессиональным специалистом [85, 86]. Для уточнения расположения ОЩЖ может быть выполнена МСКТ (с контрастированием у диализных пациентов) средостения и за грудного пространства. Показания для проведения сцинтиграфии с технеция [99mTc] сестамиби и ОФЭКТ ОЩЖ при вторичном ГПТ ограничены. При этих исследованиях, как правило, визуализируется одна, реже две наиболее функционально-активных ОЩЖ, в то время как при вторичном ГПТ все железы в той или иной степени гиперплазированы и имеют повышенное, но различной выраженности функциональное состояние (рис. 7). Согласно недавно опубликованным данным, специфичность и чувствительность сцинтиграфии ОЩЖ с технеция [99mTc] сестамиби колеблется в широком диапазоне – соответственно 43-88% и 60-75%, а её проведение не оказывает влияния на результаты ПТЭ [13, 14, 85, 86]. ОФЭКТ ОЩЖ обладает большей чувствительностью (66-88%), чем сцинтиграфия с технеция [99mTc] сестамиби, но недостаточно информативна для выявления эктопированных желез [13, 85].

Заключение

Вторичный ГПТ – яркое проявление синдрома минерально-костных нарушений, ассоциированных с ХБП. Это распространенное осложнение

у пациентов с ХБП, причины развития которого разнообразны и не обязательно и исключительно связаны со сдвигами в минеральном и костном обмене. Основными патогенетическими факторами ГПТ у пациентов с ХБП являются сдвиги в обмене кальция, фосфора, витамина D и избыточный синтез остеоцитами ФРФ23.

Вторичный ГПТ имеет системный характер, неблагоприятные клинические исходы – костная патология, проявляющаяся высокообменной костной болезнью, включая фиброзно-кистозный остеоит, с высоким риском костных переломов, сердечно-сосудистые заболевания, гематологические сдвиги и др. – существенно ухудшают медицинскую и социальную реабилитацию, увеличивают частоту летальных исходов пациентов с ХБП.

Диагностическая стратегия при вторичном ГПТ у пациентов с ХБП включает лабораторный и разнообразные инструментальные методы обследования. Необходима одновременная комплексная и динамическая оценка основных биохимических маркеров этой патологии: ПТТ, кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы с обязательной оценкой тенденции их изменения. Диагностический для вторичного ГПТ сывороточный уровень ПТТ при недиализной ХБП остается неизвестным, у диализных пациентов продолжает обсуждаться; рекомендуется более 4-6, в отдельных случаях более 9 верхних границ референсного интервала ПТТ. Для диагностики костных нарушений и сердечно-сосудистой патологии используют различные варианты рентгенологического обследования. Визуализация ОЩЖ с определением количества, расположения, размеров и массы желез представляет собой важнейший этап диагностического процесса у пациентов с тяжелым течением ГПТ, нуждающихся в хирургическом лечении.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R. et al. A single number for advocacy and communication – worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019. 96:1048-1050. doi: 10.1093/ndt/gfz174
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016. 11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
3. Гарднер А., Шобек А. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2 / Пер. с англ. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2020 – 696 с.
Gardner D., Shobek D. Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya. Kniga 2 / Per. s angl. – M.: Izdatel'skiy dom BINOM, 2020 – 696 s.

4. Komada H., Kakuta T. Disease of parathyroid gland in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011. 15:797-809. doi: 10.1007/s10157-011-0502-5
5. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health 2013. 16(1):64-68. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.012
6. Ветчинникова О.Н., Денисова А.Б., Гаганов А.Е. Трудности дифференциальной диагностики тяжелого гиперпаратиреоза, выявленного на стадии терминальной почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2015. 17(1):78-88.
7. Vetchinnikova O.N., Denisova L.B., Gaganov L.E. The difficulties of differential diagnosis of severe hyperparathyroidism detected at the stage of terminal renal insufficiency. (Clinical observation). Nephrology and Dialysis 2015. 17 (1):78-88.
8. Ветчинникова О.Н., Бритвин Т.А., Гулимова С.Ю. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз: первичный и/или вторичный? Клиническая нефрология 2016. 1:33-37.
Vetchinnikova O.N., Britvin T.A., Gulimova S.Yu. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз: первичный и/или вторичный? Klinicheskaya nefrologiya 2016. 1:33-37.
9. Ветчинникова О.Н., Прокопенко Е.И., Воронкова И.А. Аденома околощитовидной железы у молодой женщины с хронической болезнью почек первичный или третичный гиперпаратиреоз? (Клиническое наблюдение). Тер. арх. 2020. 92(10):78-82. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000557
Vetchinnikova O.N., Prokopenko E.I., Voronkova I.A. Adenoma of the parathyroid gland in a young woman with chronic kidney disease: primary or tertiary hyperparathyroidism? Therapeutic Archive. 2020. 92(10):78-82. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000557
10. Pappenheimer A.M., Wilens S.L. Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. Am J pathol 1934. 11 (1):73-91.
11. Albright F., Baird P.C., Cope O., Cockrill J.R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. Am J Med Sci. 1934. 187:49-65.
12. Ветчинникова О.Н., Кантария Р.О. Терапевтическая тактика при третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки (обзор литературы и клинические наблюдения). Клиническая нефрология 2014. 1:33-37.
Vetchinnikova O.N., Kantariya R.O. Terapevticheskaya taktika pri tretichnom giperparatireoze posle transplantacii pochki (obzor literatury` i klinicheskie nablyudeniya). Klinicheskaya nefrologiya 2014. 1:33-37.
13. Vermeulen A.H. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. Virchows Arch. 2010. 457(3):283-290. doi: 10.1007/s00428-010-0953-1
14. Hiramitsu T., Tomosugi T., Okada M. et al. Pre-operative localization of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2019. 9:14634. doi: 10.1038/s41598-019-51265-y
15. Jones B.A., Lindeman B., Chen H. Are Tc-99m-sestamibi scans in patients with secondary hyperparathyroidism and renal failure needed? J Surg Res. 2019. 243:380-383. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.084
16. Cheloba R.W., Gellman S.H., Vilardaga J.P. et al. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. Nat Rev Endocrinol. 2015. 11:712-724. doi: 10.1038/nrendo.2015.139
17. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10:1886-1887. doi: 10.2215/CJN.09750913
18. Pacifici R. Role of gut microbiota in the skeletal response to PTH. J Clin Endocrinol Metab. 2021. 106(3):636-645. doi: 10.1210/clinem/dgaa895
19. Hassan A., Durlacher K., Silver J. et al. The fibroblast growth factor receptor mediates the increased FGF23 expression in acute and chronic uremia. Am J Physiol Renal Physiol. 2016. 310:F217-221. doi: 10.1152/ajprenal.00332.2015
20. Kawakami K., Takeshita A., Furushima K. et al. Persistent fibroblast growth factor 23 signaling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. Sci Rep. 2017. 7:40534. doi: 10.1038/srep40534
21. Albright F., Bauer W., Cockrill J.R., Ellsworth R. Studies on the physiology of the Parathyroid glands: II. The relation of the serum calcium to the serum phosphorus at different levels of parathyroid activity. J Clin Invest. 1931. 9(4):659-677.
22. Нарушения обмена кальция. / Под ред. Д. Хита, С. Дж. Маркса – М.: Медицина, 1985 – 366 с.
Narusheniya obmena kal'ciya. / Pod red. D. Xita, S. Dzh. Marksa – M.: Medicina, 1985 – 366 s.
23. Kuro O.M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013. 3(5):420-426.
24. Centeno P.P., Herberger A., Mun H.C. et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. Nat Commun. 2019. 10:4693. doi:10.1038/s41467-019-12399-9
25. Messa P. Phosphate control of PTH secretion; in Brandi M, Brown E (eds): Hypoparathyroidism. Milan, Springer, 2015.
26. Jean G., Souberbielle J.C., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. Nutrients 2017. 9:328. doi: 10.3390/nu9040328
27. Waziri B., Dix-Peeke T., Dickens C. et al. Influence of vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol 2018. 19: 0. doi: 10.1186/s12882-018-0831-7
28. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019. 15:27-44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3
29. Fan Y., Liu W., Bi R. et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. 115(16):E3749-E3758. doi: 10.1073/pnas.1717754115
30. Gracioli F.G., Neves K.R., Barreto F. et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. Kidney Int. 2017. 91(6):1436-1446. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.029
31. David V., Martin A., Isakova T. et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. Kidney Int. 2016. 89(1):135-146. doi: 10.1038/ki.2015.290
32. Singh S., Grabner A., Yanucil C. et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. Kidney Int. 2016. 90(5):985-996. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019
33. Muñoz-Castañeda J.R., Herencia C., Pendón-Ruiz de Mier

- M.V. *et al.* Differential regulation of renal Klotho and FGFR1 in normal and uremic rats. *FASEB J.* 2017. 31(9):3858-3867. doi: 10.1096/fj.201700006R
34. Santamaría R., Díaz-Tocados J.M., Pendón-Ruiz de Mier M.V. *et al.* Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: A search for mechanisms. *Sci Rep.* 2018. 8(1):13701. doi: 10.1038/s41598-018-32065-2
35. Christensen M.H., Fenne I.S., Nordbo Y. *et al.* Novel inflammatory biomarkers in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015. 173(1):9-17. doi: 10.1530/EJE-14-1038
36. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B. *et al.* Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism clinical and experimental* 2014. 63:20-31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016
37. Glosse P., Fajol A., Hirche F. *et al.* A high-fat diet stimulates fibroblast growth factor 23 formation in mice through TNF- α upregulation. *Nutr Diabetes* 2018. 8:36. doi: 10.1038/s41387-018-0037-x
38. Muñoz-Castañeda J.R., Rodelo-Haad C., Pendón-Ruiz de Mier M.V. *et al.* Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2020. 12:185. doi: 10.3390/toxins12030185
39. Rana M.A., Ijaz B., Daud M. *et al.* Interplay of Wnt β -Catenin pathway and miRNAs in HBV pathogenesis leading to HCC. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019. 43:373-386. doi: 10.1016/j.clinre.2018.09.012
40. 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.
41. Molina P., Molina M.D., Pallardy L.M. *et al.* Disorders in bone-mineral parameters and the risk of death in persons with chronic kidney disease stages 4 and 5: the PECERA study. *J Nephrol* 2021. 34(4):118-91199. doi: 10.1007/s40620-020-00916-9
42. Fujii H. Association between parathyroid hormone and cardiovascular disease. *Ther Apher Dial* 2018. 22(3):236-241. doi: 10.1111/1744-9987.12679
43. Bureo J.C., Arévalo J.C., Antón J. *et al.* Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr.* 2015. 62:300-305. doi: 10.1016/J.ENDOEN.2015.08.007
44. 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
45. Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K. *et al.* International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol.* 2015. 2015:184321. doi: 10.1155/2015/184321
46. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов А.В. *и соавт.* Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ.* 2021. 23(2):192-202. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
- Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study "CKD epidemiology" (Kirov City). *Nephrology and Dialysis* 2021. 23(2):192-202. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
47. Андрусов А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ.* 2020. 22(1 приложение):3-71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71
- Andrusev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end Stage Renal Disease in Russian Federation, 2014-2018. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis.* 2020; 22(1 Suppl):3-71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71
48. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ.* 2017. 19(4 приложение):1-95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
- Tomilina N.A., Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis.* 2017. 19(4 Suppl):1-95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
49. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. *Нефрология и диализ.* 2016. 18(2):98-164.
- Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and Dialysis.* 2016. 18(2):98-164.
50. Новокшионов К.Ю., Карелина Ю., Земченков А.Ю. *и соавт.* Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального округа. *Нефрология.* 2016. 20(1):36-50.
- Novokshonov K.Yu., Karelina Yu., Zemchenkov A.Yu. *i soavt.* Rezul'taty` skringinga na markery` mineral'ny`x i kostny`x narushenij pri khronicheskoy bolezni pochek sredi dializny`x pacientov Severo-Zapadnogo Federal'nogo okruga. *Nefrologiya* 2016. 20(1):36-50. (In Russ).
51. Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Иванова М.Ю., Кантария Р.О. Гиперпаратиреоз у пациентов после трансплантации почки по результатам одноцентрового исследования. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(3):401-413. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-403

- Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Iranova M.Yu., Kantariya R.O.* 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
52. *Tentori F., McCullough K., Kilpatrick R.D. et al.* High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014. 85:166-173. doi: 10.1038/ki.2013.279
53. *Messa P.* Skeletal fractures in patients on renal replacement therapy: how large still is the knowledge gap? *Nephrol Dial Transplant* 2016. 31:1554-1556. doi: 10.1093/ndt/gfw055
54. *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
55. *Lee V.S., Webb M.S., Martinez S., et al.* Uremic leontiasis ossea: "bighead" disease in humans? Radiologic, clinical, and pathologic features. *Radiology* 1996. 199(1):233-240. doi: 10.1148/radiology.199.1.8633151
56. *Ветчинникова О.Н., Кулибаба С.А., Денисова А.Б. и соавт.* Синдром Сагликера (клиническое наблюдение). *Нефрология и диализ*. 2013. 2:152-158.
- Vetchinnikova O.N., Kulibaba S.A., Denisova L.B. et al.* Saglikler Syndrome. Clinical observation. *Nephrology and Dialysis*. 2013. 15(2):152-158.
57. *Luchi W.M., Vianna J.G.P., Roberto L.E.V. et al.* Uremic leontiasis ossea. *Endocrine*. 2019. 65(3):707-709. doi: 10.1007/s12020-019-01976-z
58. *Murthy L., Duque G.* Parathyroid hormone levels and aging: Effect on balance. *Vitam Horm*. 2021. 115:173-184. doi: 10.1016/bs.vh.2020.12.009
59. *Abamed N.A., Abdul-Aziz M.Y., El-Bauomy A., Salem T.S.* Parathyroid hormone: effects on glucose homeostasis and insulin sensitivity in chronic renal failure patients on regular hemodialysis. *J. Taibah Univ. Med. Sci*. 2008. 3:44-54.
60. *Reiss A.B., Miyawaki N., Moon J. et al.* CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Interrelationships and controversies. *Atherosclerosis* 2018. 278:49-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046
61. *Vervloet M., Cozzolino M.* Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017. 91(4):808-817. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.024
62. *Brandenburg V.M., Kramann R., Rothe H. et al.* Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32:126-32. doi: 10.1093/ndt/gfv438
63. *Nigwekar S.U., Thadhani R., Brandenburg V.M.* Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018. 378(18):1704-1714. doi: 10.1056/NEJMra1505292
64. *Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M.* Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2018. 22:242-245. doi: 10.1111/1744-9987.12685
65. *Kir S., Komaba H., Garcia A.P. et al.* PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab*. 2016. 23:315-323. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.003
66. *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.
- Ermolenko V.M., Volgina G.V., Mixajlova N.A. i soavt.* Lechenie mineral'nykh i kostnykh narushenij pri xronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii*. Red.: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. GE'OTAR-Media, M., 2016. 687-709. (In Russ).
67. *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
- 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
68. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003. 42(Suppl. 3):S1-S201.
69. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009. 113:S1-S130. doi: 10.1038/ki.2009.188. DOI: 10.1038/ki.2009.188
70. 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* (2011). 2017. 7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
71. *Sprague S.M., Bellorin-Font E., Jorgetti V. et al.* Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016. 67:559-566. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.023
72. *Hoerber B., Oberthur D., Slowinski T. et al.* Modeling of oxidized PTH (oxPTH) and non-oxidized PTH (n-oxPTH) receptor binding and relationship of oxidized to nonoxidized PTH in children with chronic renal failure, adult patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res*. 2013. 37:240-251. doi: 10.1159/000350149
73. *Seiler-Mussler S., Limbach A.S., Emrich I.E. et al.* Association of nonoxidized parathyroid hormone with cardiovascular and kidney disease outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. 13:569-576. doi: 10.2215/CJN.06620617
74. *Бусыгин Д.А., Игонина Н.А., Хасьянова Е.М. и соавт.* Паратгормон интактный: сравнение тест-систем 2-го поколения Abbott (Architect, Alinity) и Roche (Cobas) применительно к ведению пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализе. *Нефрология и диализ*. 2022. 24(1):117-120. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-117-120
- Busygina D.A., Igonina N.A., Khasyanova E.M. et al.* Intact

- parathyroid hormone: comparison of the 2nd generation Abbott (Architect, Alinity) and Roche (Cobas) assays in relation to the management of patients with chronic kidney disease on dialysis. *Nephrology and Dialysis*. 2022. 24(1):117-120. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-117-120
75. Zhou X., Guo Y., Luo Y. The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the incident hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2021. 43(1): 599-605. doi: 10.1080/0886022X.2021.1903927
76. Sakaguchi Y., Hamano T., Kubota K. et al. Anion gap as a determinant of ionized fraction of divalent cations in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018. 13:274- 281. doi: 10.2215/CJN.07930717
77. Kaku Y., Ookawara S., Miyazawa H. et al. New method for the approximation of corrected calcium concentrations in chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial*. 2016. 20:46-52. doi: 10.1111/1744-9987.12351
78. de Seigneux S., Courbebaisse M., Rutkowski J.M. et al. Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling. *J Am Soc Nephrol*. 2015. 26:1608-1618. doi: 10.1681/ASN.2014010104
79. Maruyama Y., Taniguchi M., Kazama J.J. et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014. 29(8):1532-1538. doi: 10.1093/ndt/gfu055
80. Tan S.J., Cai M.M. Is there a role for newer biomarkers in chronic kidney disease-mineral and bone disorder management? *Nephrology (Carlton)*. 2017. 22 (suppl 2):14-18. doi: 10.1111/nep.13015
81. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2018. 168:422-430. doi: 10.7326/M17-2640
82. Alexander A.J., Jahangir D., Lazarus M., Sprague S.M. Imaging in chronic kidney disease-metabolic bone disease. *Semin Dial*. 2017. 30:361-368. doi: 10.1111/sdi.12598
83. Bucur R.C., Panjwani D.D., Turner L., et al. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015. 26(2):449-458. doi: 10.1007/s00198-014-2813-3
84. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney International*. 2017. 92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006
85. Ветчинникова О.Н., Губкина В.А., Мыллов Н.М., Рубин М.П. Сравнительная информативность денситометрии периферического и осевого скелета в диагностике остеопенического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью. *Остеопороз и остеопатии*. 2005. 1:7-11.
- Vetcbinnikova O.N., Gubkina V.A., My`lov N.M., Rubin M.P. Sravnitel`naya informativnost` densitometrii perifericheskogo i oseвого skeleta v diagnostike osteopenicheskogo sindroma u bol`ny`x s khronicheskoy pochechnoj nedostatochnost`yu. *Osteoporoz i osteopatii*. 2005. 1:7-11.
86. Lee J.B., Kim W.Y., Lee Y.M. The role of preoperative ultrasonography, computed tomography, and sestamibi scintigraphy localization in secondary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res*. 2015. 89:300-305. doi: 10.4174/astr.2015.89.6.300
87. Alkhalili E., Tasci Y., Aksoy E. et al. The utility of neck ultrasound and sestamibi scans in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2015. 39:701-705. doi: 10.1007/s00268-014-2878-3

Дата получения статьи: 11.08.2022

Дата принятия к печати: 31.01.2023

Submitted: 11.08.2022

Accepted: 31.01.2023