

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

# **ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БФ	бисфосфонаты
ВГПТ	вторичный гиперпаратиреоз
ДРА	двойная рентгеновская абсорбциометрия
ЗПТ	заместительная почечная терапия
КЛ	кальцитриол (1 $\alpha$ , 25(ОН) <sub>2</sub> Д <sub>3</sub> )
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственное средство
МКН-ХБП	минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП
МПК	минеральная плотность кости
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПГПТ	первичный гиперпаратиреоз
ПОБ	проксимальный отдел бедра
ПОД	почечная остеодистрофия
ПОП	поясничный отдел позвоночника
ПТГ	паратиреоидный гормон
ПТЭ	паратиреоидэктомия
ПЩЖ	паращитовидные железы
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТКИ	трабекулярный костный индекс
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСП	фосфатсвязывающий(е) препарат(ы)
ХБП	хроническая болезнь почек
ХБП-5Д	хроническая болезнь почек, стадия 5, диализотерапия
ЩЖ	щитовидная железа
ЩФ	щелочная фосфатаза
25(ОН)D	витамин Д, кальцитриол
Са	кальций общий
Са <sup>++</sup>	кальций ионизированный
CaSR	кальций-сенсорный рецептор
СТх	С-терминальный телопептид коллагена 1 типа (бета кросс лапс)
FGF 23	fibroblast growth factor 23
FRAX	fracture risk assessment tool
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
K/DOQI	National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative
OC	остеокальцин (N-терминальный мидфрагмент остеокальцина)
P	Фосфор
PTHrP	рецептор паратиреоидного гормона
VDR	рецептор витамина Д

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Тема занятия:** «Заболевания паращитовидных желез»

**Общее время занятия:** 8 ч.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) - наиболее частое и значимое осложнением хронической болезни почек (ХБП), распространенность которой в мире составляет порядка 10% населения. Частота встречаемости ВГПТ составляет около 50% всех случаев ХБП 3-5ст., нарастает при усугублении почечной недостаточности. Значимость проблемы определяется растущей распространенностью ХБП с связи с постарением населения и ростом распространенности сахарного диабета (СД) - основной причины ХБП.

ВГПТ в настоящее время рассматривается в концепции минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), которые включают нарушения секреции ПТГ и других гормонов, регулирующих минеральный и костный обмен, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, костную патологию, сосудистую и другую метастатическую кальцификацию. Наиболее значимые последствия ВГПТ и МКН-ХБП - переломы костей и сердечно-сосудистые осложнения, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни. Ранняя диагностика и своевременное начало профилактических и лечебных мероприятий позволяет предотвратить развитие жизнеугрожаемых состояний улучшить прогноз.

**Цель занятия:** изучить современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению ВГПТ на основе доказательной медицины.

**Задачи занятия:**

1. Изучить патофизиологические механизмы развития ВГПТ, МКН-ХБП.
2. Освоить современные принципы диагностики и дифференциальной диагностики.
3. Изучить стратегии терапевтического и хирургического лечения.

## 1. Вторичный гиперпаратиреоз: определение понятия

Вторичный гиперпаратиреоз на фоне ХБП – диффузная поликлональная гиперплазия ПЩЖ с патологической гиперсекрецией паратгормона (ПТГ) в ответ на один или несколько стимулирующих факторов, основными из которых являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина Д.

ВГПТ является универсальным осложнением ХБП, начинает развиваться на ранних стадиях снижения функции почек, поэтому повышение уровня ПТГ выше верхней границы референтного интервала у диализных пациентов регистрируется практически в 100% случаев.

Общепринято, что референтный интервал концентрации ПТГ крови у пациентов ХБП отличается от общепопуляционного. Дискуссия в отношении определения референтного интервала ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП продолжается с 2003г. В рекомендациях KDIGO 2017 года предлагается у диализных пациентов считать референтным интервал от 2-х до 9-кратного увеличения выше верхней границы референтного интервала в общей популяции. Нами установлено, что концентрация ПТГ возрастает выше верхней границы референтного интервала здоровой популяции при уровне СКФ ниже 35,8 мл/мин. При разделении группы пациентов с ХБП на подгруппы с рСКФ  $\leq 35$  мл/мин и более 35 мл/мин установлено, что распространенность ВГПТ составляет 85% при рСКФ 35 мл/мин и ниже и 26% - при рСКФ более 35 мл/мин ( $p < 0,0001$ ). В связи с вышеизложенным, **скрининговое исследование ПТГ целесообразно проводить у пациентов с СКФ < 35 пг/мл или при наличии факторов риска ВГПТ.**

На основании результатов анализа нейросетевого алгоритма было установлены уровни ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП, приведенные в табл.1. У диализных пациентов уровень ПТГ более 1500 пг/мл определяет экстремальный риск развития осложнений ВГПТ. При уровне ПТГ 500-1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного

обмена. В данном интервале для принятия адекватного решения по стратегии лечения необходим анализ дополнительных параметров.

*Таблица 1*

Интерпретация результата исследования ПТГ в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Верхний предел референтного интервала ПТГ, пг/мл	примечание
ХБП С 1, С 2, С 3 при СКФ > 35 мл/мин	65	соответствует верхнему пределу референтного интервала в общей популяции
ХБП С 3, С 4, СКФ 15-35 мл/мин	185	в 3 раза превышает верхний предел референтного интервала в общей популяции
ХБП С 5, СКФ < 15 мл/мин	500	в 7,5 раз превышает верхний предел референтного интервала в общей популяции

## **2. Патофизиологические основы формирования ВГПТ на фоне ХБП**

Основными и наиболее значимыми патогенетическими звеньями развития ВГПТ и почечной остеодистрофии является гиперфосфатемия и дефицит кальцитриола. По современным представлениям, развитие и прогрессию ВГПТ при уремии определяют также гипокальциемия, уменьшение числа CaSR и VDR в ПЩЖ с нарушением рецепции Ca<sup>2+</sup> и кальцитриола; нарушение синтеза и резистентность к действию ПТГ, гиперпродукция FGF23 и дефицит белка Klotho.

*2.1. Задержка фосфата.* У большинства пациентов с почечной недостаточностью постепенно развивается гиперфосфатемия, поскольку поступление фосфатов с пищей превышает возможности их элиминации в связи с нарушенной функцией почек. Распространенность и выраженность гиперфосфатемии достигает максимума на терминальной стадии ХБП, а ЗПТ не обеспечивает адекватную элиминацию фосфатов, поэтому если пациент не соблюдает строгую гипофосфатную диету, гиперфосфатемия неизбежна. В

свою очередь, высокий уровень сывороточного Р приводит к росту FGF 23 и ПТГ.

Гиперфосфатемия также приводит к усугублению гипокальциемии. Кроме того, высокий уровень фосфатов играет важную роль в развитии резистентности к  $\text{Ca}^{2+}$  и кальцитриолу, т.к. вызывает снижение числа CaSR, VDR и оказывает влияние на развитие ВГПТ и гиперплазии ПЩЖ.

Ограничение фосфатов пищи предотвращает развитие ВГПТ и эти эффекты не зависимы от уровней  $\text{Ca}^{2+}$  и кальцитриола.

*2.2. Нарушение синтеза и действия кальцитриола обусловлено снижением активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы проксимальных канальцев почек мере снижения функции почек и гиперфосфатемией. Снижение уровня кальцитриола приводит к ослабеванию его супрессивного эффекта на транскрипцию гена ПТГ, в результате чего растет синтез ПТГ и развивается гиперплазия ПЩЖ.*

При прогрессии ВГПТ клетки ПЩЖ теряют часть VDR и становятся резистентными к действию кальцитриола, что усугубляет ВГПТ, что особенно характерно при узелковой гиперплазии ПЩЖ.

В связи с дефицитом кальцитриола уменьшается всасывание кальция в кишечнике, что ведет к гипокальциемии с нарушением минерализации костной ткани с потенциальным развитием остеомалации; дополнительной стимуляции ПТГ. Также происходит уменьшение экспрессии CaSR в клетках ПЩЖ.

Снижение кальцитриола приводит к уменьшению экспрессии гена Клото, который является одним из наиболее ранних биомаркеров ХБП. Поскольку Клото является ко-рецептором, необходимым для реализации эффектов FGF 23, его снижение приводит к нарушению действия FGF 23 на кости, ПЩЖ и почки, а значит – к потенцированию гиперфосфатемии. Система ПТГ - кальцитриол предельно компенсирована и «резерв кальцитриола» снижается при СКФ около 70 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

*2.3. Снижение (или угроза снижения) уровня кальция во внеклеточной жидкости* увеличивает синтез мРНК ПТГ. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости у большинства пациентов с ХБП находится в пределах нормы, однако это требует напряжения компенсаторных механизмов, в первую очередь, увеличения синтеза и секреции ПТГ. Гипокальциемия возникает вторично, в связи с низким уровнем кальцитриола и снижением кишечной абсорбции  $\text{Ca}^{2+}$ , а также задержкой фосфатов. Гиперфосфатемия усугубляет гипокальциемию, так как в этом случае  $\text{Ca}^{2+}$  образует с P нерастворимый фосфат кальция. Кроме того, гиперфосфатемия приводит к увеличению FGF 23, который вкупе со своим кофактором белком Клото, снижает активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, что приводит к снижению кальцитриола, и, соответственно, уменьшению всасывания Ca в кишечнике.

*2.4. Патологический (сниженный) ответ ПЩЖ на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости.* Активность клеток патологических ПЩЖ в меньшей степени подавляется  $\text{Ca}^{2+}$ , чем активность клеток нормальных желез. При ХБП снижается чувствительность ПЩЖ к  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того, снижается экспрессия CaSR, что дополнительно снижает возможность  $\text{Ca}^{2+}$  регулировать секрецию ПТГ и ассоциируется гиперплазией ПЩЖ и дефицитом кальцитриола. При прогрессии ВГПТ происходит увеличение минимального значения ПТГ, не подавляемого увеличенной концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$ , а значит для выключения секреции ПТГ требуются все большие концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ .

*2.5. Нарушение действия паратгормона.* При уремии происходит снижение действия ПТГ в почечной и в костной ткани. При назначении кальцитриола этот ответ может быть частично восстановлен.

*2.6. Гиперпродукция FGF 23,* который является важным биомаркером, участвующим при ХБП в нарушении регуляции гомеостаза фосфата и в патофизиологии МКН-ХБП, позволяет поддерживать стабильную концентрацию фосфора крови в условиях снижения почечной функции. При

ХБП уровень FGF 23 в крови возрастает, начиная со стадии 2, т.е. раньше, чем появляются значимые изменения концентраций в крови фосфора и ПТГ. На ранних стадиях почечной недостаточности увеличение уровня FGF 23 является приспособительным механизмом, позволяющим увеличить экскрецию Р и восстановить нормофосфатемию. Однако с прогрессированием ХБП данная схема перестает функционировать и запускается порочный круг. Высокий уровень FGF 23 снижает активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы, что усугубляет дефицит кальцитриола и потенцирует развитие и прогрессию ВГПТ.

Гиперпродукция FGF 23 определяют более быструю прогрессию до терминальной стадии ХБП, в том числе у пациентов с диабетической нефропатией и ассоциирована с кардиоваскулярными осложнениями, и смертностью.

*2.7. Недостаточность витамина Д.* Дефицит витамина Д широко распространен при ХБП и вносит весомый вклад в развитие ВГПТ, особенно на ранних стадиях снижения функции почек. Снижение уровня витамина Д <20нг/мл является независимым фактором риска ВГПТ.

*2.8. Другие факторы, влияющие на развитие ВГПТ.* На синтез и секрецию ПТГ влияют системные и местные факторы: метаболический ацидоз, интоксикация алюминием, глюкокортикоиды, катехоламины, эстрогены, ретиноиды и другие. Особое значение имеет метаболический ацидоз, коррекция которого усиливает супрессию выработки ПТГ. Возраст пациента является фактором риска развития ВГПТ у пациентов с умеренным снижением функции почек. Частота встречаемости ВГПТ максимальна у пациентов с хроническим гломерулонефритом и минимальна у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, классический патогенез ВГПТ основан на с гипотезе гиперсекреции ПТГ, вызванной физиологической реакцией на нарушения обмена Са, Р и витамина Д при ХБП. Установлены генетические особенности развития патологии, аномалии Са-чувствительного рецептора и рецептора

витамина Д, описана роль FGF 23. На рис.1, 2 приведены схема развития и хронология развития ВГПТ при хронической болезни почек.

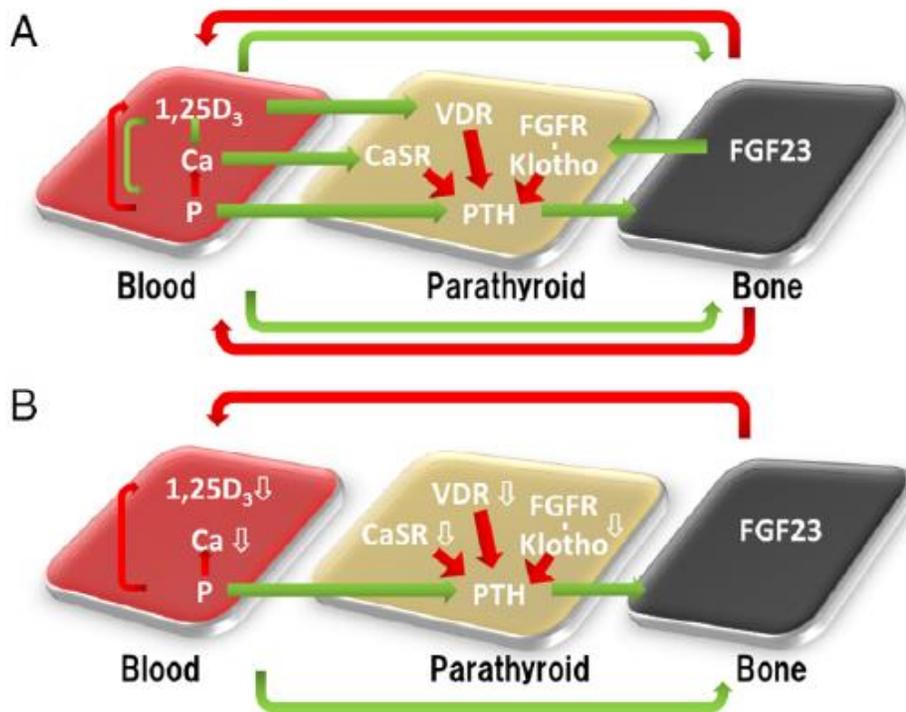


Рисунок 1. Схема патогенеза вторичного гиперпаратиреоза

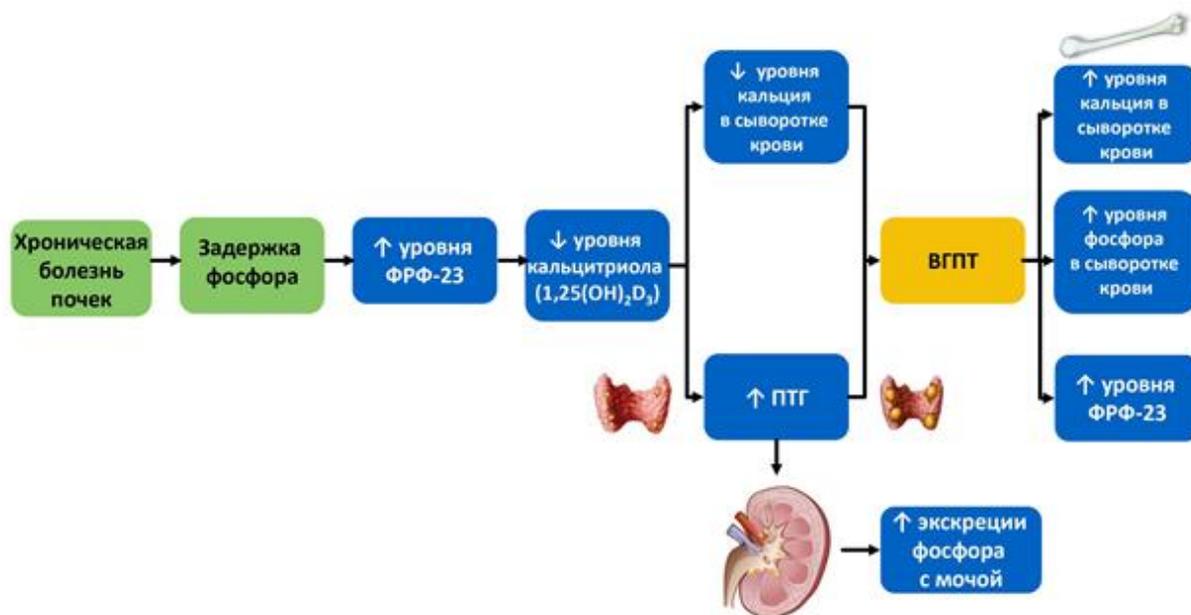


Рисунок 2. Патофизиология ВГПТ

Понимание патогенеза ВГПТ позволяет обосновано выбирать альтернативные подходы к лечению и профилактике на ранних этапах ХБП и при развитии терминальной стадии ХБП.

### **3. Диагностика ВГПТ на фоне ХБП**

Диагностика ВГПТ, а также МХН-ХБП основана на результатах лабораторного и инструментального исследования, выполняемого в группах риска развития данной патологии.

*3.1. Факторы риска ВГПТ.* Основным фактором, определяющим у пациентов с ХБП рост ПТГ является СКФ. ПТГ возрастает выше 65нг/мл при снижении уровня СКФ ниже 35,8мл/мин.

Скрининговое исследование уровня ПТГ показано при рСКФ менее 35нг/мл. У пациентов с рСКФ 35мл/мин и выше диагностический поиск следует проводить при выявлении дополнительных факторов риска ВГПТ, к которым относится наличие недостаточности витамина Д; наличие типичного симптомокомплекса ВГПТ.

У всех пациентов с ХБП С3, С4, С5 (СКФ менее 60 мл/мин) следует проводить оценку уровня витамина Д в сыворотке / плазме крови, а также наличия типичного симптомокомплекса ВГПТ.

Интерпретация результата оценки содержания 25(ОН)D в сыворотке / плазме крови:

30-80 нг/мл – оптимальная обеспеченность витамином Д;

<30 нг/мл – недостаточность витамина Д;

<20 нг/мл – дефицит витамина Д;

<10 нг/мл – тяжелый дефицит витамина Д.

Содержание в сыворотке/плазме крови 25(ОН)D<sub>3</sub> < 20 нг/мл - этиологический фактор развития ВГПТ.

К ассоциированным с ВГПТ на фоне ХБП симптомам относятся: кожный зуд, костно-суставные боли, быстрая утомляемость мышц, затруднение при вставании, жажда. Наличие 2 и более вышеуказанных симптомов – признак типичного для ВГПТ симптомокомплекса.

Клиническими проявлениями ВГПТ и ассоциированных состояний у пациентов с ХБП также могут быть:

минеральные нарушения: гиперфосфатемия, кожный зуд, гипо- или гиперкальциемия; проксимальная миопатия;

костные нарушения: хронические гиперпаратиреодная остеодистрофия; остеопенический синдром, малотравматичные переломы;

внескелетная кальцификация: кальциноз сосудов, сердечных клапанов, кальциноз мягких тканей, кальцифилаксия, рецидивирующий нефролитиаз и/или нефрокальциноз, эрозивный гастрит, язва желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию; желчекаменная болезнь, острый или хронический панкреатит.

Кальцификаты мягких тканей и кальцифилаксия являются важным проявлением минеральных нарушений при ВГПТ. Эти симптомы не характерны для додиализных пациентов, а у пациентов на диализе встречаются в 1-10% случаев.

*3.2. Определение ПТГ.* У всех пациентов с ХБП и рСКФ < 35 мл/мин проводится скрининг ВГПТ, включающий исследование содержания в сыворотке / плазме крови ПТГ, витамина Д, Са, Р, а также оценку жалоб и клинических симптомов ВГПТ.

У пациентов с СКФ 35-59 мл/мин диагностика ВГПТ проводится в случае выявления дефицита витамина Д<sub>3</sub> (содержание в сыворотке/плазме крови 25(ОН)D<sub>3</sub> < 20 нг/мл) и / или типичного для ВГПТ симптомокомплекса (наличие двух и более симптомов: жалобы на кожный зуд, костно-суставные боли, мышечную слабость, жажду).

При оценке уровня ПТГ учитывают верхний предел референтного интервала для соответствующей стадии ХБП. Интерпретация результата исследования ПТГ выполняется в соответствии с таблицей 1.

*3.3. Оценка параметров, подтверждающих синдром гиперпаратиреоза и его осложнения.*

При установлении синдрома гиперпаратиреоза проводится оценка параметров, подтверждающих синдром гиперпаратиреоза и его осложнения. Это включает выполнение следующих мероприятий:

*3.3.1. Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена.*

Определение показателей P и Ca крови при ХБП важно с точки зрения своевременной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, а также для дифференциальной диагностики синдрома гиперпаратиреоза и уточнения тактики лечения и наблюдения пациентов с ВГПТ и ХБП.

Показано определение в сыворотке/плазме крови содержания общего Ca, альбумина, P.

Интерпретация результата оценки содержания Ca в сыворотке/плазме крови (общего или скорректированного по альбумину):

2,1-2,6 ммоль/л – норма;

< 2,1 ммоль/л – гипокальциемия;

> 2,6 ммоль/л – гиперкальциемия.

Содержание Ca крови следует скорректировать по альбумину или определить ионизированный Ca в случае снижения уровня альбумина крови ниже 40 ммоль/л.

Формула для расчета уровня Ca, скорректированного по альбумину: общий Ca сыворотки/ плазмы, ммоль/л + 0,02 x (40 – уровень альбумина сыворотки /плазмы, г/л).

Интерпретация результата оценки содержания P в сыворотке/плазме крови:

0,8-1,45 ммоль/л – норма;

> 1,45 ммоль/л – гиперфосфатемия;

< 0,8 ммоль/л – гипофосфатемия.

*3.3.2. Оценка костных проявлений ВГПТ.* Остеопатия, ассоциированная с ХБП, - сложный и многофакторный процесс. Термин остеопороз необходимо с осторожностью применять у пациентов с уремией, поскольку данная популяция имеет совокупность различных нарушений метаболизма кости, объединенных термином почечная остеодистрофия или МКН-ХБП. Остеопения у пациентов с ХБП возникает вторично, в связи с влиянием факторов риска остеопороза в общей популяции и присущих только пациентам с ХБП факторы. Все эти факторы модифицируют риск переломов, распространенность которых у диализных пациентов превышает аналогичные цифры в общей популяции, а последствия значительно более тяжелые.

ДРА с оценкой МПК, T-критерия, Z-критерия в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра, дистальной части луча выполняется во всех случаях ВГПТ у пациентов с ХБП.

Интерпретация данных производится с использованием общепринятых критериев оценки. Наиболее важными показателями, характеризующими остеопатию у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, является Zкр ПОП, Tкр ПОП.

Выявление остеопенического синдрома, который свидетельствует о патологии костной ткани, требует уточнения скорости метаболизма костной ткани.

ПТГ – основной показатель, определяющий скорость костного метаболизма. Однако в ряде случаев определение ПТГ недостаточно для получения убедительного заключения. С этой целью можно использовать биохимические маркеры костного метаболизма.

Биохимические маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОС, СТх) полезны для определения степени тяжести остеопатии у пациентов с уровнем ПТГ более

500 пг/мл, в случае назначения медикаментозной терапии агонистами VDR, кальцимитетиками, при решении вопроса о паратиреоидэктомии, а также в случае рассмотрения вопроса о назначении ЛС для коррекции состояния костной ткани (бисфосфонаты, деносумаб). В данных случаях исследование выполняют до назначения лечения, далее (в динамике) в процессе лечения.

Для пациентов с ХБП 1, 2, 3 референтный интервал остеокальцина и бета-кросс-лапс, соответствует общепопуляционному.

У пациентов с ХБП 4-5 установлены следующие референтные диапазоны: остеокальцин: ХБП 4 – 55-125 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 35-235 пг/мл, диализные – 70-550 пг/мл;

бета-кросс-лапс: ХБП 4 – 0,3-1,2 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 0,7-2,3 пг/мл, диализные – 0,7-2,5 пг/мл.

Для всех пациентов с ХБП, вне зависимости от степени снижения функции почек, нижним пределом референтного интервала ЩФ может быть принят 50 Ед/л, повышение до 200 Ед/мл может считаться умеренным, до 300 Ед/л – компенсированным, выше 300 Ед/л – декомпенсированным.

*3.3.4. Оценка метастатической кальцификации.* При установлении персистирующего и / или прогрессирующего гиперпаратиреоза с минеральными и костными нарушениями проводится дополнительная диагностика, по показаниям: ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ БЦА для оценки степени кальцификации сосудов и сердечных клапанов, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

#### *3.4. Визуализация ПЩЖ*

Формирование ВГПТ происходит скорее в результате гиперплазии клеток ПЩЖ, нежели их гипертрофии. Увеличение ПЩЖ происходит в случае развития первичного или вторичного гиперпаратиреоза. Характер увеличения и гистологическая картина увеличенных ПЩЖ при ПГПТ и ВГПТ различны:

при ПГПТ наиболее часто выявляется моноклональная аденома одной железы;

при ВГПТ, основными причинами формирования которого является нарушение фосфорно-кальциевого обмена и дефицит кальцитриола при уремии, чаще происходит гиперплазия всех ПЩЖ, причем морфологические изменения прогрессируют с течением времени (поздние стадии характеризуются трансформацией диффузной гиперплазии в узелковую моноклональную пролиферацию).

При ВГПТ чаще происходит увеличение всех ПЩЖ, но этот процесс не всегда симметричен. Неадекватное увеличение может быть объяснено присутствием узелковой гиперплазии или аденоматозных изменений, т.е. формированием третичного гиперпаратиреоза. Ряд исследований, выполненных с целью выяснения частоты встречаемости и наиболее частых мест эктопии ПЩЖ, позволил установить, что при ВГПТ у диализных пациентов частота эктопированных желез составляет от 15-20% до 45,7% случаев. Чаще всего происходит эктопия нижних ПЩЖ, что объяснимо с точки зрения эмбриогенеза. Наиболее частыми локализациями эктопии является (в порядке уменьшения частоты): тиреоидная паренхима (33,3%), щитовидно-тимусная трубка (18,5%); тимус (14,8%), футляр сонной артерии (7,4%); верхнее средостение (7,4%); по ходу пищевода (7,4%), латерально к щитовидной железе (3,7%); позадиглоточное пространство (3,7%), по ходу возвратного нерва (3,7%). Перечисленные особенности осложняют хирургическое лечение ВГПТ, и должны учитываться при выборе тактики лечения.

Визуализация ПЩЖ не является обязательной процедурой для диагностики ВГПТ. В случае диагностированного ВГПТ эта процедура является важной при решении следующих задач:

1) предварительная визуализация гиперплазированных ПЩЖ перед планируемым оперативным вмешательством, для облегчения их поиска во время хирургического вмешательства;

2) определение прогноза течения ВГПТ и выбора стратегии ведения заболевания в конкретном случае;

3) для оценки динамики болезни и эффективности терапевтических вмешательств;

4) для дифференциальной диагностики синдрома гиперпаратиреоза.

В связи с доступностью, дешевизной и отсутствием лучевой нагрузки методом выбора является ультрасонография, при условии наличия опытного специалиста и современного ультразвукового аппарата с высоким разрешением. При получении спорной сонографической картины, не соответствующей клиничко-лабораторным данным, показано выполнение сцинтиграфии ПЩЖ. Некоторые авторы считают, что наилучшей стратегией дооперационной визуализации ПЩЖ является использование двух методов: УЗИ и сцинтиграфии, особенно если использование одного из них не позволяет визуализировать патологический очаг. Тонкоигольная аспирационная биопсия, КТ и МРТ являются методами третьего выбора и могут быть использованы при недостаточной информативности ультрасонографии и сцинтиграфии. Все рассмотренные методы демонстрируют более высокую диагностическую чувствительность и специфичность при ПГПТ, в случае больших ПЩЖ и при отсутствии сопутствующей патологии ЩЖ.

Сравнение результатов измерений гиперплазированных ПЩЖ показывает, что минимальный линейный размер образований, выявляемых при сцинтиграфии, составляет 10-15 мм. В то же время УЗИ позволяет обнаружить образование с линейным размером от 4 мм. Диагностические возможности УЗИ ограничены при загрудинном расположении ПЩЖ, а также при сопутствующей узловой патологии ЩЖ.

Классическая картина ВГПТ сопровождается увеличением 2-х и более ПЩЖ, чаще расположенных у нижних полюсов долей ЩЖ, или в нижней трети. Суммарный объем ПЩЖ 1,5см<sup>3</sup> указывает на вероятность высокого уровня ПТГ (более 1000 пг/мл) и свидетельствует о потенциально невысоком терапевтическом потенциале подавления гиперфункции ПЩЖ, что является дополнительным аргументом по выбору хирургической тактики лечения ВГПТ.

Таким образом, основными показаниями для визуализации ПЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП являются:

решение вопроса о хирургическом лечении ВГПТ;

недостаточность данных для дифференциальной диагностики синдрома гиперпаратиреоза.

Методом 1-го выбора визуализации ПЩЖ является ультразвуковое исследование области шеи. При сомнительном результате сонографического исследования показана сцинтиграфия ПЩЖ.

#### **4. Дифференциальная диагностика синдрома гиперпаратиреоза.**

Дифференциально-диагностические признаки иных этиологических причин синдрома гиперпаратиреоза, представлена в таблице 2:

*Таблица 2*

Дифференциально-диагностические признаки причин синдрома гиперпаратиреоза

Нозология	Основные диагностические признаки заболевания
ВГПТ на фоне ХБП	Са - снижен, или в норме, или повышен; Р - повышен; ПТГ – повышен выше верхнего предела референтного интервала для данной стадии ХБП; СКФ – менее 60 мл/мин; УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ.

<p>ВГПТ на фоне первичного дефицита витамина Д</p>	<p>Са – снижен, или в норме; Р – в норме; ПТГ – повышен; Витамин Д &lt; 20 нг/мл; на фоне пробного лечения препаратами витамина Д – нормализация содержания в сыворотке / плазме крови Са и ПТГ; УЗИ шеи: могут быть признаки гиперплазии ПЩЖ.</p>
<p>ВГПТ на фоне заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции</p>	<p>Са – снижен; Р – снижен; ПТГ - повышен; Витамин Д &lt; 20 нг/мл; ХБП – не установлена, СКФ более 60 мл/мин; целиакия; симптомы заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции: хроническая диарея, снижение массы тела, вздутие живота, общие симптомы в виде утомляемости и общей слабости; железодефицитная и фолиеводефицитная анемия, герпетиформный дерматит, периферическая нейропатия, кожные высыпания, остеопения или остеопороз, бесплодие, гипоальбуминемия, повышение уровней трансаминаз.</p>
<p>Псевдогипер- паратиреоз</p>	<p>Са – снижен; ПТГ – повышен; ХБП – не установлена, СКФ более 60 мл/мин; УЗИ шеи: ПЩЖ не визуализируются; наследственный синдром; остеодистрофия Олбрайта (низкорослость и скелетные</p>

	аномалии виде укорочения пястных и плюсневых костей.
Первичный гиперпаратиреоз	Са – повышен; Р – снижен, или в норме; ПТГ – повышен; СКФ более 60 мл/мин; или снижена (ХБП по причине нефролитиаза или нефрокальциноза); УЗИ шеи: признаки гиперплазии/аденомы ПЩЖ.

Таким образом, ВГПТ на фоне ХБП диагностируют в случае:  
ХБП С 3-5 (СКФ < 60 мл/мин);  
превышения уровня ПТГ выше верхней границы референтного интервала, установленного с учетом СКФ;  
отсутствия данных за иную причину гиперпаратиреоза, в первую очередь, ПГПТ (нет гиперкальциемии и гипофосфатемии).

## 5. Лечение

Цель лечения ВГПТ при ХБП – нормализация ПТГ, минеральных нарушений, предотвращение развития/замедление прогрессирования костных нарушений, внескелетной кальцификации.

При решении вопроса о назначении лечения следует учитывать тенденции биохимических изменений; результаты комплексной оценки минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (не единичного показателя).

Важно понимать, что между критериями диагностики ВГПТ и критериями назначения лечения ВГПТ, а также целями лечения, нельзя ставить знак равенства. Необходима оценка с точки зрения значимых клинических исходов: костный метаболизм и переломы, сосудистая кальцификация и сердечно-сосудистые исходы, общая выживаемость пациентов.

Лечение включает следующие мероприятия:

коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого обмена;  
лечение недостаточности витамина Д;  
назначение кальцитриола или аналогов витамина Д;  
назначение кальцимитетиков;  
паратиреоидэктомию;  
назначение ЛС, влияющих на минеральную плотность кости.

### *5.1. Коррекция фосфорно-кальциевых нарушений.*

Для лечения гиперфосфатемии назначают гипофосфатную диету и, в случае нерезультативности диетических мероприятий - фосфат-связывающие лекарственные средства.

Диета с ограничением продуктов с высоким содержанием фосфора является действенной мерой по нормализации фосфатемии. Однако, как известно, у пациентов с ХБП имеется ряд диетических ограничений, помимо фосфатов, что усложняет задачу по выполнению данной рекомендации. Кроме того, приверженность людей к выполнению рекомендаций по модификации образа жизни довольно низкая, и пациенты с ХБП не являются исключением. Важна мотивация и обучение – это задача врачей.

Строгий контроль за потреблением продуктов с высоким содержанием фосфора (молочные продукты, мясо, рыба) позволяют достоверно снизить уровень фосфора у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, что создает условия для назначения активных форм метаболитов витамина Д<sub>3</sub> для супрессии повышенного уровня ПТГ крови, а также улучшает качество жизни пациентов за счет снижения кожного зуда и улучшает клинически исходы МКН-ХБП.

Соблюдение гипофосфатной диеты выглядит с точки зрения врачебной рекомендации, простым, патогенетически обоснованным и экономически низкзатратным методом коррекции ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений. Однако это требует значимых усилий по достижению приверженности пациентов выполнению данной рекомендации. Следует

практиковать обучение больных правилам рационального питания, выбора продуктов, контролировать дисциплинированность пациентов, правильность заполнения пищевых дневников и подсчета содержания фосфора в продуктах.

Наиболее часто в качестве фосфат-связывающих лекарственных средств применяют кальция карбонат (ацетат) внутрь, в суточной дозе 500-1500 мг элементарного кальция, в 1-3 приема. Дозу следует снизить вплоть до отмены при гиперкальциемии и/или при кальцификации артерий, и/или адинамической болезни костей, и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки.

У пациентов с ХБП 5Д (дополнительно к гипофосфатной диете и фосфат-связывающим ЛС) используется диализат с концентрацией кальция 1,25-1,5 ммоль/л; увеличение выведения фосфата на диализе.

Для коррекции гипокальциемии используется назначение лекарственных средств кальция, витамина Д.

#### *5.2. Лечение недостаточности витамина Д.*

Высокая частота встречаемости дефицита витамина Д у пациентов с ХБП, ассоциированная с повышением уровня ПТГ, подтверждает целесообразность применения лекарственных средств витамина Д для коррекции данного состояния, профилактики ассоциированных с дефицитом витамина Д костных нарушений.

Ранее считалось, что применение холекальциферола нецелесообразно у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП. Новые данные свидетельствуют о необходимости разработки оптимального протокола восполнения недостаточности витамина Д, с целью минимизации риска развития и прогрессии ВГПТ и ассоциированных состояний. Добавка эргокальциферола или холекальциферола желательна на любой стадии ХБП, т.к. это улучшает сывороточный уровень витамина Д, снижает уровень ПТГ, без значимого ухудшения фосфорно-кальциевого обмена, может предупредить развитие остеомалации.

Подходы к лечению дефицита витамина Д соответствуют общепопуляционным. Оптимальный протокол лечения и профилактики дефицита витамина Д в общей популяции также до сих пор дискутируется. Ранее общепринятой у взрослых была схема, включающая загрузочную дозу 50 000 МЕ витамина Д 1 раз в неделю в течение 8 недель, далее – поддерживающая терапия 1500-2000 МЕ в сутки. Профилактическая доза обсуждается в пределах 600-1000 МЕ в сутки. В настоящее время дискуссионным является целесообразность применения загрузочной дозы, особенно у пациентов с ХБП.

Показание для лечения недостаточности витамина Д у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП: содержание в сыворотке/плазме крови 25(ОН)D3 < 20 нг/мл.

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний проводится лечение недостаточности витамина Д путем приема внутрь лекарственного средства Холекальциферол:

при уровне витамина Д 10-19 нг/мл – в суточной дозе 2000 МЕ/сут;

при уровне витамина Д менее 10 нг/мл – в суточной дозе 3000 МЕ/сут.

Для контроля эффективности и безопасности лечения недостаточности дефицита витамина Д у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП оценка биохимических показателей сыворотки / плазмы крови проводится через 1-3 месяца от начала лечения: креатинин с расчетом СКФ, альбумин, Са (общий или скорректированный по альбумину), Р, 25(ОН)D, ПТГ.

После достижения целевого показателя уровня 25(ОН)D – кратность оценки вышеуказанных биохимических показателей определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год.

### *5.3. Назначение кальцитриола, аналогов витамина Д.*

Показания для назначения кальцитриола, аналогов витамина Д:

коррекция ВГПТ при ХБП С5Д;

прогрессирование ВГПТ у пациентов с ХБП С3-5, несмотря на коррекцию дефицита витамина Д, гиперфосфатемии, гипокальциемии.

Применяют кальцитриол – начальная доза 0,25-0,5 мкг/сут внутрь или внутривенно, титровать до 0,5-5,0 мкг/сут. Также используют негиперкальциемические аналоги витамина Д: парикальцитол по 5 мкг (1 мл) внутривенно болюсно, не чаще чем через 1 день, обычно через катетер для гемодиализа.

Мониторинг Са и фосфора проводится не реже 1 раз в 2 недели в течение первого месяца, затем – ежемесячно; ПТГ – 1 раз в 3 мес. до достижения целевого уровня, затем – 1 раз в 6-12 мес.

Рекомендуется снизить дозу или отменить кальцитриол или другой стерол витамина Д при гиперкальциемии (>0,25 ммоль/л превышает верхнюю границу референсного интервала), гиперфосфатемии.

При применении активных метаболитов витамина Д3 необходимо соблюдение строгой гипофосфатной диеты и регулярный (не реже, чем 1 раз в месяц) мониторинг уровней Са и Р для своевременного выявления и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и предотвращения метастатической кальцификации.

Определение уровня ПТГ на этапе подбора дозы кальцитриола необходимо выполнять 1 раз в 3 месяца, при подобранной схеме терапии кальцитриолом – 1 раз в 6 месяцев.

Диализные пациенты с ХБП в большинстве случаев нуждаются в длительном, по возможности постоянном лечении кальцитриолом или аналогами витамина Д, т.к. по сути это заместительная терапия. Конечная доза лекарственного средства определяется индивидуальным ответом на лечение конкретного пациента. В литературных источниках предлагаются дозировки 0,5-5,0 мкг в сутки внутривенно или внутрь. Нами использованы значительно меньшие дозы, которые продемонстрировали удовлетворительную эффективность даже в случае ПТГ более 1000 пг/мл.

Терапия кальцитриолом и\или аналогами витамина Д достаточно хорошо изучена у диализных пациентов. Вместе с тем не все определено для лиц с ХБП 3, 4. Существует мнение, что лечение следует инициировать при ХБП 4. Доза должна быть достаточной для поддержания уровня ПТГ в целевом диапазоне и не вызывать повышение Са и Р крови выше рекомендуемых значений.

Диета с ограничением фосфата, ФСП и восполнение дефицита витамина Д являются эффективными мерами, комплементарными назначению кальцитриола и\или аналогов витамина Д для контроля ВГПТ. Следует иметь в виду, что применение кальцитриола может усугубить минеральные нарушения, в связи с чем цель лечения достигнута не будет, в ВГПТ и ассоциированные состояния, в первую очередь метастатическая кальцификация, будет прогрессировать.

#### *5.4. Назначение кальцимитетиков.*

В настоящее время созданы синтетические модуляторы активности CaSR. Аллостерические активаторы (фенилалкиламины), среди которых цинакальцет (Cinacalcet) уже широко применяется для лечения гиперпаратиреоза. Ведется разработка других молекул. Применение кальцимитетиков позволяет уменьшить проявления метастатической кальцификации не только за счет снижения ПТГ и улучшения показателей минерального обмена, но и за счет прямого воздействия активации CaSR на процесс эктопической кальцификации.

Цинакальцет – первый препарат из группы сенситизаторов CaSR, который был одобрен FDA в 2004 г., относится к кальцимитетикам II типа. Он связывается с трансмембранным регионом CaSR, в результате последний меняет структурную конфигурацию так, что становится более чувствительным к Са. В отличие от препаратов витамина Д, цинакальцет не увеличивает уровень Са крови. Элиминация цинакальцета на 80% осуществляется через почки. Показано, что фармакокинетика препарата не изменяется у диализных пациентов. Среди побочных эффектов при применении цинакальцета наиболее часто встречаются тошнота и рвота, а также гипокальциемия. Обычная доза

цинакальцета составляет 30-180 мг в сутки. Начинают лечение с 30 мг с увеличением на 30 мг каждые 2-4 недели под контролем уровня ПТГ.

Этелкальцетид - кальцимиметик следующего поколения, который назначается внутривенно, в дозе 2,5-15 мг непосредственно после диализной сессии, 3 раза в неделю. Этелкальцетид превосходит цинакальцет в эффективном контроле ВГПТ: снижение уровня ПТГ на фоне его применения регистрируется чаще и степень снижения более выражена. Внутривенное введение обеспечивает полный контроль со стороны медицинских работников за применением лекарственного средства, тем самым повышая приверженность. Снижение уровня ПТГ ассоциируется с сопутствующим снижением уровня кальция и фосфата в сыворотке крови. При этом характерные для цинакальцета побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта практически не регистрируются [29, 69, 181].

Применение осуществляют под контролем ПТГ, Са, фосфора. Кальцимиметики противопоказаны при гипокальциемии, ПТГ <100 пг/мл, на додиализных стадиях ХБП.

#### *5.5. Паратиреоидэктомия*

Неспособность высоких доз кальцитриола сгладить признаки ВГПТ предполагает наличие больших плохо подавляемых желез, требующих удаления. Чаще всего речь идет о пациентах с терминальной стадией ХБП, у которых длительное течение декомпенсированного ВГПТ приводит к формированию аденомы ПЩЖ с автономной секрецией ПТГ. В среднем 1,3% пациентов на гемодиализе и 1,1% - на перитонеальном диализе нуждаются в паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Важно понимать, что ПТЭ у пациентов с ВГПТ является по сути «терапией отчаяния», т.е. ее назначение является подтверждением истощенности терапевтических мероприятий при значимых негативных последствиях заболевания. Патогенетически данная терапия необоснована,

поэтому показания для ее применения сужаются с появлением новых возможностей терапевтической профилактики и коррекции ВГПТ и ассоциированных состояний.

В настоящее время показанием к выполнению ПТЭ является тяжелый гиперпаратиреоз, рефрактерный к медикаментозной терапии:

ПТГ >1000 пг/мл;

гиперкальциемия и/или гиперфосфатемия, рефрактерные к медикаментозной терапии;

патологические переломы и/или спонтанные разрывы сухожилий;

кальцифилаксия и персистирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на попытки контролировать уровень фосфора;

размеры ПЩЖ >1 г (>0,5 см<sup>3</sup>) при отсутствии подавления ПТГ в течение не менее 6-8 недель консервативной терапии.

Оптимальный протокол хирургического лечения ВГПТ является предметом обсуждения. Предлагаются субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с аутооттрансплантацией, тотальная ПТЭ без аутооттрансплантации. Большинство авторов склоняется к мнению, что оптимальный протокол – тотальная ПТЭ с аутооттрансплантацией (классический вариант – гетеротопическая аутооттрансплантация в мышцу предплечья на стороне, противоположной артерио-венозной фистуле). В связи с достаточно высокой частотой эктопии ПЩЖ в ткань щитовидной железы во время оперативного вмешательства желательна удаление узлов щитовидной железы. Если ПЩЖ не найдены в местах обычной локализации, необходима ревизия ткани щитовидной железы, затем ревизия и удаление тимуса, и, в случае необходимости – ревизия верхнего средостения и области пищевода, особенно слева. Удаленные ПЩЖ у лиц с ВГПТ наиболее часто представляют собой гиперплазию клеток Шиффа, далее следует оксифильно-клеточный тип, и аденоматозный тип.

Результаты ПТЭ свидетельствуют, что даже после тотальной ПТЭ 2/3 пациентов имеют нормальный или повышенный уровень ПТГ. Причина этого до конца неизвестна, однако одним из объяснений является эктопия ПЩЖ. При этом серьезным отрицательным последствием тотальной ПТЭ может стать развитие гипопаратиреоза и ассоциированной с ним адинамической костной болезни.

Предоперационная визуализация ПЩЖ не является обязательной, поскольку считается, что хирург сможет найти увеличенные железы в ходе операции. Вместе с тем, точная дооперационная локализация ПЩЖ позволяет сократить время хирургического вмешательства, а также уменьшить число рецидивов, тем самым улучшить исход ПТЭ. При субтотальной ПТЭ рецидив ВГПТ возникает в 19% случаев, если дооперационная локализация ПЩЖ не была выполнена, и составляет 2% и 10%, соответственно, если при выполнении операционного вмешательства учитываются данные двухфазной сцинтиграфии с Tc-99m-sestamibi и ультразвукографии, соответственно. Аргументами за выполнение предоперационной визуализации являются данные, что частота эктопии ПЩЖ достигает 20%, а частота сопутствующей узловой патологии щитовидной железы – 40-50%. В случае рецидива ВГПТ и планирования повторной ПТЭ также желательно выполнить визуализацию ПЩЖ обоими методами.

#### *5.6. Лечение костной патологии*

В связи со сложными и многоликими нарушениями обмена кости у диализных пациентов, а также особенностями фармакокинетики медикаментозных препаратов в данной популяции, общепринятые терапевтические воздействия с целью предотвращения переломов у неуремической популяции не могут быть безоговорочно экстраполированы на пациентов с уреимией.

Коррекция костных проявлений ВГПТ в настоящее время включает, в первую очередь, модификацию факторов риска потери массы кости. Основными и традиционными лечебными рекомендациями при остеопорозе на фоне ХБП с развитием ВГПТ является использование фосфат-биндеров, активных метаболитов витамина Д3 и ПТЭ. Использование терапии эстрогенами, и возможно, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов у женщин и препаратами тестостерона у мужчин при выявлении признаков гипогонадизма представляется резонным дополнением к традиционному лечению. Активно изучается эффективность и безопасность использования бисфосфонатов. На сегодняшний день считается оправданным использование БФ у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих почечно-заместительную терапию, при наличии переломов вследствие остеопороза, а также при хроническом приеме глюкокортикоидов. Показания для назначения БФ могут также включать лечение остеопороза, гиперкальциемии и/или внекостных кальцификатов. У лиц с ВГПТ и остеопорозом предпочтительным является одновременное назначение препаратов кальцитриола и БФ в связи с разнонаправленными и дополняющими друг друга механизмами действия.

Нами было показано, что применение ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев у диализных пациентов с остеопорозом и ВГПТ в большинстве случаев приводит к прибавке МПК, максимальный эффект отмечен в проксимальных отделах бедренных костей. Таким образом, препарат ибандроновой кислоты может быть использован у диализных пациентов с ВГПТ и остеопорозом для коррекции минеральной плотности кости.

Для уточнения факторов, влияющих на исход терапии бисфосфонатами у диализных пациентов, необходимо проведение дальнейших исследований.

#### *5.7. Показания к госпитализации пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.*

Госпитализация пациентов с ВГПТ на фоне ХБП показана в следующих случаях:

декомпенсация минеральных нарушений, требующая коррекции в стационарных условиях;

обострение висцеральных проявлений, требующее коррекции в стационарных условиях;

перелом;

для выполнения хирургического лечения.

## **6. Наблюдение**

Оптимальный протокол динамического наблюдения пациентов требует проведения долгосрочных проспективных исследования. Эти данные также оказать влияние на стратегию лечения ВГПТ и ассоциированных состояний.

У пациентов с ВГПТ, получающих стандартную заместительную почечную терапию и по показаниям препараты кальция и витамина Д<sub>3</sub>, в течение периода наблюдения от 6 до 24 месяцев не произошло статистически значимых изменений уровня ПТГ, вне зависимости от длительности периода наблюдения.

Применение препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub> в случае, когда это не приводит к существенным изменениям (нормализации) показателей фосфорно-кальциевого обмена, не оказывает статистически значимого влияния на уровень ПТГ в ходе динамического наблюдения.

Персистенцию высокого уровня ПТГ в ходе динамического наблюдения определяет высокий исходный уровень ПТГ, ЩФ, ОС, СТх, а также молодой возраст пациентов.

На усугубление ВГПТ наибольшее влияние оказывает персистенция гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Наличие кожного зуда ассоциировано с гиперфосфатемией вне зависимости от уровня ПТГ, пациенты с жалобами на кожный зуд имеют достоверно более высокий риск роста ПТГ в ходе динамического наблюдения.

У пациентов со стабильными показателями фосфорно-кальциевого обмена на фоне отсутствия коррекции фосфорно-кальциевого обмена или применения диеты в сочетании с препаратами кальция и витамина Д3, для контроля уровня ПТГ достаточно выполнять его определение 1 раз в год, за исключением лиц молодого возраста с высокими исходными уровнями ПТГ, ЩФ, остеокальцина, бета-кросслапс и персистенцией гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

У пациентов с ХБП, у которых при первичном скрининге не выявлено ВГПТ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, контроль показателей проводится в следующие сроки:

ХБП 3: ПТГ, Са, Р – 1 раз в год;

ХБП 4: ПТГ – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 6 месяцев;

ХБП 5, 5Д: ПТГ – 1 раз в 6 месяцев; Са, фосфор – 1 раз в 3 месяца.

У пациентов с ХБП и установленном диагнозе ВГПТ контроль показателей проводится в следующие сроки:

ХБП С3, С4: ПТГ, 25(ОН)D, ЩФ – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 6 месяцев;

ХБП С5, С5Д: ПТГ, ЩЖ – 1 раз в 6 мес., 25(ОН)D – 1 раз в год; Са, фосфор – 1 раз в 1-3 месяца.

В плане наблюдения предусмотрен контроль основных показателей, определяющих степень компенсации и прогноз течения заболевания. По показаниям перечень и частота предоставления медицинских услуг могут быть увеличены.

## Список использованной литературы

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl.* 2017; 7: S1-59.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4, Suppl 3): S1-201.
3. Карлович Н.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография // Н.В. Карлович Н.В., Т.В.Мохорт; УО БГМУ. – Минск: 2021. – 177 с.: табл., ил. – Библиогр.: 339 назв.
4. Bello AK, Levin A, Lunney M, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ.* 2019; 367: 15873.
5. Horl W.H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 (5): 2-8.
6. Joy M.S. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(5): 397-411.
7. Moe S., Drueke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14(1): 3-12.
8. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl.* 2009; 113: S1–130.
9. Shigematsu T et al Target range of PTH in ESRD patients. *Clin Calcium.* – 2002; 12(12): 1665-1673.

10. Pазіанас М., Міллер Р.Д. Current understanding of mineral and bone disorders of chronic kidney disease and the scientific grounds on the use of exogenous parathyroid hormone in its management. *J Bone Metab.* 2020; 27(1): 1-13.

11. Phelps K.R., Mason D.L. An examination of multiple explanations for secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 2020; 94(2):70-77.

12. Карлович Н.В., Спиридонова О.С., Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* 2020; 19 (2): 186-194.

13. Карлович Н.В., Спиридонова О.С., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э. Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза / Инструкция по применению. № 147-1220, 16.12.2020

14. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017; 9(4): 328.

15. Metzger M, Houillier P, Gauci C, et al. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (7): 2922-8.

16. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015; Epub 2015 Mar 26. Review.

17. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930.

18. Пигарова Е.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина Д у взрослых. *Пробл. эндокр.* 2016; 4: 60-84.

19. Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г., Валовик О.Э., Юреня Е.В. Метод лечения недостаточности витамина Д / Инструкция по применению. № 154-1220, 16.12.2020

20. Young E.W. et al Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44 (Suppl 2): 34-38.

21. Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(1): 98-109.

22. Pasiaka J.L., Parsons L.L., Demeure M.J., et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002; 26(8): 942-9.

23. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(9): 2801-2822.

24. Miller P.D. Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76 (12): 715-723.

25. Lacativa P.G., de Mendonca L.M., de Mattos Patricio Filho et al. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2005; 8(3): 352-361.

26. Cozzolino M., Shilov E., Li Z. et al. Pattern of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther.* 2020; 37(6): 2748-2762.

27. Rodriguez M. et al The calcium-sensing receptor - a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288 (2): 253-264.

28. Miller P.D. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease?  
*Semin Dial.* 2007; 20(3): 186-190.

### Самоконтроль усвоения темы

#### 1. Звенья патогенеза ВГПТ при ХБП включают:

- а) задержка в организме фосфата;
- б) повышение синтеза активной формы витамина Д3;
- в) снижение синтеза активной формы витамина Д3;
- г) снижение уровня кальция в крови;
- д) повышение уровня кальция в крови;
- е) компенсаторное повышение ПТГ в крови.

#### 2. Клиническими проявлениями ВГПТ и ассоциированных состояний у пациентов с ХБП:

- а) кожный зуд;
- б) костно-суставные боли;
- в) жажда;
- г) кальциноз сосудов;
- д) язва желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением;
- е) все вышеперечисленное.

#### 3. Какие изменения в крови наблюдаются при ВГПТ на фоне ХБП:

- а) уровень ПТГ в крови нормальный;
- б) уровень ПТГ в крови повышен;

- в) гипокальциемия;
- г) гиперкальциемия;
- д) гиперфосфатемия;
- е) гипофосфатемия

**4. При подтверждении гиперкальциемии следующим этапом диагностики является:**

- а) проведение общеклинического анализа крови;
- б) определение паратгормона в крови;
- в) определение общего витамина ДЗ (холекальциферола);
- г) определение витамина В12 в крови;
- д) определение креатинина в крови.

**5. Для оценки костных проявлений ВГПТ необходимо присоединить инструментальное обследование:**

- а) двойная рентгеновская абсорбциометрия;
- б) ультразвукографическое обследование паращитовидных желез;
- в) рентген тазобедренных суставов;
- г) компьютерная томография паращитовидных желез.

**6. Учитывая разнообразие причины синдрома гиперпаратиреоза необходимо проводить дифференциальную диагностику с:**

- а) ВГПТ на фоне первичного дефицита витамина Д;
- б) ВГПТ на фоне заболеваний ЖКТ с синдромом мальабсорбции;
- в) Псевдогиперпаратиреоз;
- г) Первичный гиперпаратиреоз;
- д) ВГПТ на фоне ХБП;
- е) все вышеперечисленное.

**7. Лечение ВГПТ на фоне ХБП включает следующие мероприятия:**

- а) назначение лекарственных средств кальция, витамина Д;
- б) назначение гормональной заместительной терапии;
- в) назначение кальцимитетиков;
- г) назначение ингибиторов протоновой помпы (омепразол и др.);
- д) назначение ЛС, влияющих на минеральную плотность кости;
- е) паратиреоидэктомию.

**Ответы: 1 — а, в, г, е; 2 — е; 3 — б, в, д; 4 — б, в, д; 5 — а; 6 — е; 7 — а, в, д, е.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Вторичный гиперпаратиреоз: определение понятия .....	5
Патогенетические аспекты формирования ВГПТ .....	6
Диагностика ВГПТ на фоне ХБП .....	11
Дифференциальная диагностика синдрома гиперпаратиреоза .....	18
Лечение.....	20
Наблюдение .....	30
Список использованной литературы.....	32
Самоконтроль усвоения темы.....	34

Учебное издание

**Карлович** Наталия Викторовна  
**Мохорт** Татьяна Вячеславовна  
**Сазонова** Елена Геннадьевна и др.

**ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Редактор А. В. Лесив  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 18.02.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,65. Тираж 50 экз. Заказ 80.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.