

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть

30 января 2009 г.

Регистрационный № 133-1108

**ДИАГНОСТИКА, КОРРЕКЦИЯ И МОНИТОРИНГ ДИСФУНКЦИИ  
ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И АССОЦИИРОВАННЫХ  
МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Н.В. Карлович, д-р мед. наук, проф. Т.В. Мохорт,  
канд. мед. наук К.С. Комиссаров, д-р мед. наук, проф. В.С. Пилотович

Минск 2009

Нарушения секреции паратгормона возникают на ранних стадиях снижения функции почек и являются универсальным осложнением хронической болезни почек (ХБП). Наиболее тяжелые клинически значимые изменения возникают у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ) методами гемодиализа, перитонеального диализа.

Разработка программы раннего выявления, унификации диагностических и лечебных алгоритмов и оптимального мониторинга необходимы, поскольку частое несвоевременное выявление и неадекватная лечебная тактика у пациентов с нарушениями секреции паратгормона (ПТГ) приводят к усугублению ассоциированной с ними минеральной и костной патологии, что значительно ухудшает качество и продолжительность жизни диализных больных.

Разработанная инструкция может быть использована в практике эндокринологов и нефрологов.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

*Для проведения полного диагностического алгоритма и последующего мониторинга:*

1. Диагностические наборы для определения уровня сывороточного паратгормона.
2. Иммуноферментный анализатор.
3. Диагностические наборы для определения уровня сывороточного фосфора (Р) и кальция (Са), ионизированного кальция.
4. Диагностические наборы для определения уровня сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ).
5. Биохимический анализатор.
6. Ультразвуковой аппарат и расходные материалы к нему (гель, пленка для принтера и т. д.).
7. Гамма-камера и радиофармпрепарат sestamibi для выполнения сцинтиграфии паращитовидных желез.
8. Аппарат для выполнения двойной рентгеновской абсорбциометрии позвоночника, шейек бедренных костей, дистальной части луча.
9. Иглы для биопсии кости, микротомы, стекла, красители, микроскоп для просмотра образцов.

*Для осуществления лечебных мероприятий:*

1. Препараты для снижения уровня фосфора крови: фосфат-биндеры (кальция карбонат, кальция ацетат, севеламера гидрохлорид).
2. Диализные растворы с концентрацией Са 1,25 ммоль/л; 1,5 ммоль/л; 1,75 ммоль/л.
3. Препараты кальция (кальция карбонат, кальция глюконат для внутривенного введения, кальция хлорид для внутривенного введения).
4. Препараты активных форм витамина Д3 (кальцитриол,  $\alpha$ -кальцидол).

5. Препараты группы бисфосфонатов (ибандроновая кислота).
6. Оборудование и препараты, необходимые для осуществления хирургического вмешательства на органах шеи.

## ДИАГНОСТИКА

### Этап 1: скрининг у всех пациентов, получающих ПЗТ

Этап 1 диагностического алгоритма показан к применению у всех пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих почечно-заместительную терапию методами гемодиализа, перитонеального диализа. Противопоказания для применения этапа 1 отсутствуют.

1.1. Уточнение жалоб: кожный зуд, боли в трубчатых костях, в спине, в крупных и мелких суставах.

1.2. Уточнение анамнестических данных: возраст, пол, длительность и тип ПЗТ, причина развития ХБП, наличие пересадки почки в анамнезе или нахождение на листе ожидания, факторов риска остеопороза, переломов и спонтанных разрывов сухожилий.

1.3. Осмотр пациента для выявления признаков кальцифилаксии и подкожных кальцификатов.

1.4. Определение сывороточных уровней ПТГ, Са, Р, ЩФ.

1.5. Целевые уровни основных параметров и определение нарушений фосфорно-кальциевого обмена и секреции паратгормона:

<i>Показатель</i>	<i>Целевой уровень</i>
ПТГ	150–300 пг/мл
Р	1,1–1,8 ммоль/л
Са	2,1–2,5 ммоль/л
Са x P	2,5–4,5 ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>
ЩФ	40–120 Ед/л

<i>ПТГ, пг/мл</i>	<i>Нарушения секреции паратгормона</i>
< 150	относительный гипопаратиреоз
150–300	компенсированный ВГПТ (нормальный уремический уровень)
> 300–600	ВГПТ легкой степени
> 600–1000	ВГПТ средней степени тяжести
> 1000–2000	ВГПТ тяжелой степени
> 2000	ВГПТ крайне тяжелой степени
<i>Показатель</i>	<i>Нарушения фосфорно-кальциевого обмена</i>
Са < 2,1 ммоль/л	гипокальциемия
Са > 2,5 ммоль/л	гиперкальциемия
Р < 1,1 ммоль/л	гипофосфатемия
Р > 1,8 ммоль/л	гиперфосфатемия

### Этап 2: дообследование по показаниям

2.1. Ультрасонография органов шеи для уточнения наличия гиперплазированных ПЩЖ, их числа, линейных размеров и объема.

Показания: уровень ПТГ выше 300 пг/мл.

Противопоказания: нет.

2.2. Сцинтиграфия паращитовидных желез:

Показания:

- уровень ПТГ выше 300 пг/мл в случае, если данные УЗИ органов шеи противоречат уровню ПТГ (суммарный объем гиперплазированных ПЩЖ больше или меньше ожидаемого);
- перед планируемой паратиреоидэктомией.

Противопоказания:

- непереносимость радиофармпрепарата;
- беременность и кормление грудью.

2.3. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части луча.

Показания:

- наличие общепринятых факторов остеопороза (возраст старше 60 лет, низкая масса тела ( $< 57$  кг или ИМТ  $< 22$  кг/м<sup>2</sup>), постменопауза у женщин или аменорея более 6 мес., курение, злоупотребление алкоголем, длительный прием стероидов (более 3 мес.), сочетание с соматическими заболеваниями, увеличивающими риск остеопороза);
- наличие перелома в анамнезе;
- пересадка почки в анамнезе;
- ПТГ  $> 300$  пг/мл или  $< 150$  пг/мл;
- стаж ПЗТ более 5 лет.

Противопоказания:

- беременность.

2.4. Биопсия гребня подвздошной кости с последующей гистоморфометрией.

Показания: ПТГ 100–500 пг/мл при наличии одного или нескольких следующих проявлений:

- необъяснимая гиперкальциемия;
- необъяснимый подъем уровня ЩФ;
- выраженные боли в костях;
- перелом при низком уровне травмы;
- подозрение алюминиевой костной болезни;
- планируемое лечение по поводу остеопороза по данным остеоденситометрии (Т-критерий  $\leq 2,5$  у лиц старше 50 лет или Z-критерий  $\leq 2,5$  у лиц моложе 50 лет).

Противопоказания:

- тяжелое состояние пациента.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Применяемые лечебные мероприятия

#### 1. Гипофосфатная диета

Показания: гиперфосфатемия.

Противопоказания: гипофосфатемия.

Схема применения: см. приложение 1.

Возможные осложнения и ошибки применения: не имеется.

## **2. Кальция карбонат**

Показания: гиперфосфатемия; гипокальциемия.

Противопоказания: гиперкальциемия; относительный гипопаратиреоз.

Схема применения: в дозе 1–3 г элементарного кальция в сутки в 2–3 приема во время еды под контролем сывороточных уровней Са, Р.

Возможные осложнения и ошибки применения: при неадекватно высокой дозе возможно развитие гиперкальциемии с последующим возникновением или усугублением метастатической кальцификации.

## **3. Активные формы витамина Д3: кальцитриол, $\alpha$ -кальцидол**

Показания:

- вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ > 300 пг/мл) — супрессивная терапия;
- профилактика вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ 200–300 пг/мл) — заместительная терапия;
- гипокальциемия;
- остеопения / остеопороз.

Противопоказания:

- гиперкальциемия;
- гиперфосфатемия;
- относительный гипопаратиреоз.

Схема применения: per os, ежедневно или через день, однократно в день, после еды, желателно в вечернее время. Начальная доза – 0,125-0,25 мкг/сут, титровать до терапевтической под контролем уровня Са, Р, ПТГ.

Терапевтическая доза зависит от уровня ПТГ:

- 200–300 пг/мл — заместительная терапия в дозе 0,125–0,25 мкг/сут;
- > 300–600 пг/мл — супрессивная терапия в дозе 0,25–0,5 мкг/сут;
- > 600–1000 пг/мл — супрессивная терапия в дозе 0,25–0,75 мкг/сут;
- > 1000 пг/мл — супрессивная терапия в дозе 0,5–1,0 мкг/сут.

Возможные осложнения и ошибки применения: при неадекватном приеме возможно возникновение или усугубление гиперкальциемии, гиперфосфатемии с последующим развитием или усугублением метастатической кальцификации; возможна избыточная супрессия ПТГ с развитием относительного гипопаратиреоза.

## **4. Паратиреоидэктомия**

Показания:

- ВГПТ крайне тяжелой степени;
- ВГПТ тяжелой степени + клинические проявления + рефрактерность к консервативной терапии (отсутствие эффекта в течение 3–6 мес.);
- ВГПТ средней степени тяжести + тяжелые клинические проявления + рефрактерность к консервативной терапии.

Противопоказания:

- алюминиевая остео дистрофия;

- риск анестезиологического пособия и хирургического вмешательства превышает предполагаемый положительный эффект паратиреоидэктомии с целью коррекции вторичного гиперпаратиреоза.

Схема выполнения оперативного вмешательства: щитовидная и паращитовидные железы выделяются стандартным способом через полуовальный или воротникообразный разрез с расслоением и разведением грудино-подъязычной и грудино-щитовидной мышц латерально от средней линии, при визуальном осмотре выявление всех гиперплазированных паращитовидных желез с последующим выполнением либо тотальной (удаление всех 4 желез), либо тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией участка ткани железы в руку или субтотальной операции (оставляется 1/4 хорошо васкуляризованного участка ПЩЖ) для диализных пациентов, готовящихся к трансплантации почки, с целью профилактики жизнеугрожающей гипокальциемии в посттрансплантационном периоде.

Возможные осложнения и ошибки применения: при недостаточном объеме оперативного вмешательства сохранение гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии и гиперкальциемии, а при синдроме «голодания костной ткани» — резкое и продолжительное падение уровня кальция в крови, проявляющееся сонливостью, спутанностью сознания, реже — спазмом гортани, судорогами и сердечной недостаточностью.

#### **5. Бисфосфонаты: ибандроновая кислота**

Показания: остеопороз поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей по данным остеоденситометрии (Т-критерий  $\leq 2,5$  у лиц старше 50 лет или Z-критерий  $\leq 2,5$  у лиц моложе 50 лет).

Противопоказания:

- нескорректированная гипокальциемия;
- низкий уровень обмена кости, определенный при гистоморфометрии или заподозренный на основании выявления ПТГ  $< 500$  пг/мл и низких биохимических маркеров костного метаболизма;
- непереносимость препарата;
- возраст до 18 лет (нет клинического опыта);
- беременность.

Схема применения: внутрь однократно в сутки за 60 мин до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарств и пищевых добавок, запивая водой, в положении сидя или стоя, и не ложиться в течение 60 мин после приема препарата. Ибандроновую кислоту принимают по 150 мг (1 таблетка) 1 раз в месяц.

Возможные осложнения и ошибки применения: при неадекватном назначении возможно возникновение или усугубление нарушений минерального обмена и прогрессия потери минеральной плотности кости.

**Технология использования лечебных мероприятий  
в зависимости от выявленных нарушений секреции паратгормона  
и ассоциированных с ними минеральных и костных процессов**

### **1. Гиперфосфатемия ( $P > 1,8$ ммоль/л)**

Основные причины:

- несоблюдение гипофосфатной диеты;
- неадекватный диализ;
- ВГПТ средней и тяжелой степени (ПТГ  $> 600$  пг/мл).

Пути коррекции:

- соблюдение гипофосфатной диеты;
- применение фосфат-биндеров: кальцийсодержащие (кальция карбонат) при отсутствии гиперкальциемии; не-кальцийсодержащие (севеламера гидрохлорид, лантана карбонат) при гиперкальциемии; в тяжелых случаях возможно использование алюминий- и магнийсодержащих фосфат-биндеров;
- повышение эффективности диализа;
- при тяжелой гиперфосфатемии, резистентной к описанным выше консервативным методам ее коррекции, на фоне тяжелого ВГПТ — паратиреоидэктомия.

### **2. Гипофосфатемия ( $P < 1,1$ ммоль/л)**

Основные причины:

- тотальная паратиреоидэктомия.

Пути коррекции:

- отказ от гипофосфатной диеты;
- применение фосфатов (при сохранении низкого  $P$ , несмотря на расширение диеты).

### **3. Гиперкальциемия ( $Ca > 2,5$ ммоль/л)**

Основные причины:

- бесконтрольный прием кальцийсодержащих фосфат-биндеров;
- передозировка кальцитриола;
- третичный гиперпаратиреоз;
- относительный гипопаратиреоз.

Пути коррекции:

- диета с ограничением продуктов, богатых кальцием;
- снижение дозы или временная отмена кальцийсодержащих фосфат-биндеров (при относительном гипопаратиреозе — отмена);
- снижение дозы или временная отмена кальцитриола (при относительном гипопаратиреозе — отмена);
- применение диализных растворов с концентрацией кальция  $1,25$ – $1,5$  ммоль/л;
- при тяжелой гиперкальциемии, резистентной к описанным выше консервативным методам ее коррекции, на фоне тяжелого ВГПТ — паратиреоидэктомия.

### **4. Гипокальциемия ( $Ca < 2,1$ ммоль/л)**

Основные причины:

- вторичный гиперпаратиреоз;
- тотальная паратиреоидэктомия.

Пути коррекции:

- препараты кальция внутрь и / или внутривенно;
- кальцитриол (прием нежелателен в случае гипокальциемии после ПТЭ и уровне ПТГ < 150 пг/мл, так как возможна дальнейшая супрессия ПТГ, усугубление относительного гипопаратиреоза и развитие адинамической костной болезни).

### **5. Вторичный гиперпаратиреоз:**

Основные причины:

- дефицит кальцитриола;
- гипокальциемия;
- гиперфосфатемия.

Пути коррекции:

*Вне зависимости от уровня ПТГ:*

- гипофосфатная диета;
- фосфат-биндеры.

*ПТГ 200–300 пг/мл:*

- кальцитриол (заместительная терапия).

*ПТГ > 300 пг/мл:*

- кальцитриол (супрессивная терапия);
- паратиреоидэктомия;
- кальцимитетики (синакальцет).

### **6. Относительный гипопаратиреоз (ПТГ < 150 пг/мл)**

Основные причины:

- тотальная паратиреоидэктомия;
- избыточная супрессия ПТГ на фоне лечения кальцийсодержащими фосфат-биндерами и кальцитриолом;
- пожилой возраст;
- сахарный диабет.

Пути коррекции:

- отмена кальцийсодержащих фосфат-биндеров;
- отмена кальцитриола.

### **7. Остеопороз**

Основные причины:

- вторичный гиперпаратиреоз;
- выраженный эндогенный дефицит витамина Д<sub>3</sub> и его активной формы (кальцитриола);
- вынужденное ограничение поступления с пищей белка, Са, Р;
- метаболический ацидоз;
- гиперпролактинемия, гипогонадизм;
- сахарный диабет;
- хронические заболевания печени, сердечно-сосудистой системы.

Пути коррекции:

- коррекция вторичного гиперпаратиреоза и других факторов риска остеопороза;
- применение бисфосфонатов.



## МОНИТОРИНГ

1. Са, Р — не реже 1 раза в месяц (более частое определение возможно при подборе дозы кальцитриола).

2. ПТГ — не реже 1 раза в 6 мес.; более частое определение возможно при подборе дозы кальцитриола, а также в случае тяжелого ВГПТ; определение ПТГ 1 раз в год допустимо при стабильно нормальных результатах предыдущих анализов и отсутствии новых факторов, влияющих на уровень ПТГ.

3. ЩФ — 1 раз в 6–12 мес.

4. УЗИ области шеи при наличии показаний 1 раз в 6–12 мес. в зависимости от выявленных изменений.

5. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части луча при наличии показаний методом двойной рентгеновской абсорбциометрии 1 раз в год (при назначении лечения по поводу остеопороза возможен контроль его эффективности через 6 мес. после ее начала).

Краткая схема диагностики, коррекции и мониторинга нарушений секреции паратгормона у диализных пациентов представлена в приложении 2.

## Гипофосфатная диета

С учетом того, что при снижении функции почек их способность элиминировать фосфаты прогрессивно снижается, все пациенты с терминальной стадией ХБП должны соблюдать гипофосфатную диету, даже в случае нормального уремического уровня фосфора крови. Продукты, богатые фосфором, и сходные продукты с относительно низким содержанием фосфора представлены в табл. 1.

Потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/сут с коррекцией на пищевую потребность в белке. Пациент, получающий лечение диализом, должен потреблять белок из расчета 1,2 г на 1 кг «сухого» веса в сут. Например, пациент весом 70 кг за сутки должен потреблять не более 84 г белка. При этом на долю животного белка приходится 50% от суточной потребности. Таким образом, пациент весом 70 кг может съесть за день около 42 г животного белка (мясо, яйца, рыба, молочные продукты), что в среднем соответствует 200 г свинины. Содержание фосфора в мясных продуктах представлено в табл. 2.

С учетом вышеизложенного предлагаемое меню для диализного пациента с подсчетом содержания фосфора изложено в табл. 3.

Таблица 1

Продукты с высоким содержанием фосфора и схожие продукты с относительно невысоким содержанием фосфора

<b>Пища, богатая фосфором</b>	<b>Альтернативный выбор</b>
<b><i>Молочные продукты</i></b>	
Молоко	Сливки жирные (20% и выше)
Сыр	Мягкие сыры (фета, брынза)
Йогурт	
<b><i>Мясные продукты</i></b>	
Печень и внутренние органы	Говядина
Дичь (мясо диких животных)	Телятина
	Птица (цыпленок, индейка)
	Кролик
<b><i>Рыбные продукты</i></b>	
Карп, сазан	«Рыбные палочки»
Ракоподобные	Тунец
Сардины	Лосось
Икра	
<b><i>Овощи</i></b>	
Соя	Крупы, исключая гречневую, овсяную

<b>Пища, богатая фосфором</b>	<b>Альтернативный выбор</b>
Горох	Кукуруза
Фасоль	
Отруби	
Проращенная пшеница	
<i><b>Десерты</b></i>	
Орехи и семечки	Сдоба
Шоколад, особенно молочный	Шоколадное масло
Овсяное печенье	Карамель
Печенье с шоколадом	Мармелад
Мороженое	
<i><b>Напитки</b></i>	
Пиво	Питьевая вода
Молочные коктейли	Соки с низким содержанием калия
Пепси-кола	Чай
Шоколадные напитки	Кофе

Таблица 2

### Содержание фосфора в мясных продуктах

<b>Продукт питания, 100 г</b>	<b>Фосфор, мг</b>	<b>Белок, г</b>	<b>мг Р / г белка</b>
Говядина	203	25	8,1
Куриная грудка	196	27	7,3
Куриное бедро	148	22	6,7
Ветчина	239	19	12,6
Баранина	190	22	8,6
Свинина	146	22	6,6
Индейка	210	28	7,5
Телятина	189	22	8,6

Таблица 3

### Меню на 1 день с подсчетом содержания фосфора

<b>Пища, богатая фосфором</b>		<b>Альтернативный выбор</b>	
Продукт	Р, мг	Продукт	Р, мг
<b>ЗАВТРАК</b>			
200 мл молока	230	Сливки 20%	145
30 г сыра	145	30 г сыр брынза	30
150 г овсяной крупы	130	150 г (манной, рисовой, пшеничной крупы)	40
100 г мюслей с отрубями или орехами, или	140–260	100 г кукурузных хлопьев	50–100

шоколадом			
100 г творога	290	1 яйцо (Д0)	86
200 мл какао	420	200 мл чая	2,5
<b>ОБЕД</b>			
200 мл молочного супа	275	200 мл овощного (вегетарианского) супа	90
100 мл фасолевого (горохового) супа	500	100 мл борща	105
100 г печени телячьей	390	100 г свиного фарша	145
100 г курицы (индейки)	200	100 г куриных окорочков	150
100 г ветчины	239	100 г говядины (баранины)	200–190
100 г гречневой крупы	298	100 г рисовой крупы	40
20 г ржаного хлеба	34	20 г батона	8
<b>УЖИН</b>			
100 г трески	208	100 г сосисок	24
50 г мороженого	80	50 мг мармелада	0
<b>ИТОГО</b>			
	<b>1900</b>		<b>700</b>

Схема ведения диализных пациентов с нарушениями секреции паратормона

