

## ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 3–4 СТАДИИ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Л.В. Егшатын<sup>1,2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

При хронической болезни почек уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, изменение функции кальций-чувствительного рецептора, увеличение синтеза паратиреоидного гормона и гипертрофию с гиперплазией клеток околощитовидных желез. На начальных стадиях хронической болезни почек основным патогенетическим звеном минерально-костных нарушений является снижение концентрации кальцитриола. По основным клиническим рекомендациям цели лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек направлены на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности околощитовидных желез с помощью модуляции рецепторов к витамину D. Основные эффекты кальцитриола осуществляются посредством взаимодействия с рецептором витамина D, обладающим высокой аффинностью и специфичностью. Однако, наряду с неоспоримыми положительными эффектами, кальцитриол повышает сывороточные концентрации кальция и фосфора. Парикальцитол, в отличие от неселективных активных метаболитов витамина D, реже приводит к гиперфосфатемии и гиперкальциемии. Применение парикальцитола ассоциировано также с ингибированием синтеза ренина, снижением протеинурии, артериального давления, что является важным положительным эффектом, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД).

В статье представлен результат собственного наблюдения по коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациента с СД 2-го типа (СД2) и хронической болезнью почек 3–4 стадии. Обсуждаются эффекты применения селективного активатора рецепторов витамина D – парикальцитола на примере клинического случая. Продемонстрирована компенсация вторичного гиперпаратиреоза без риска развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, с эффективным дополнительным нефропротективным действием препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** околощитовидные железы; вторичный гиперпаратиреоз; сахарный диабет; парикальцитол; активаторы рецепторов витамина D; витамин D; хроническая болезнь почек

## SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES AND STAGES 3–4 CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Lilit V. Egshatyan<sup>1,2</sup>, Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Secondary hyperparathyroidism is an early complication of chronic kidney disease, with increasing severity as the glomerular filtration rate decreases and characterized by a progressive increase in parathyroid hormone and growth of the parathyroid glands. It is generally accepted that a deficiency in active form of vitamin D or calcitriol levels seems to play a relevant role in its development and progression of secondary hyperparathyroidism. A reduction in plasma calcitriol levels occurs early in renal disease. Major renal guidelines recommend use of vitamin D for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In the treatment vitamin D receptor activation inhibit glandular hyperplasia; reduce parathyroid hormone levels impact on bone turnover and mineral density. Treatment with calcitriol can occasionally result in hypercalcemia and hyperphosphatemia in renal patients due promotes intestinal calcium and phosphorus absorption. This limits its suitability for the treatment. But next generation vitamin-D analogs such as paricalcitol have lower intestinal absorption of calcium, phosphorous and significantly lowers renin levels, albuminuria and blood pressure.

In this article, we present the case of a Caucasian male with type 2 diabetes and secondary hyperparathyroidism in stages 3–4 chronic kidney disease. Our case study shows that in treating for secondary hyperparathyroidisms selective vitamin D receptor activation with paricalcitol reduction of levels parathyroid hormone, albuminuria, offering low chance hypercalcemia, hyperphosphatemia and other side effects.

**KEYWORDS:** parathyroid glands; secondary hyperparathyroidism; diabetes mellitus; paricalcitol; vitamin D receptor activators; vitamin D; chronic kidney disease



На сегодняшний день наблюдается активный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно СД 2 типа (СД2) и хронической болезнью почек (ХБП), которые часто сопутствуют друг другу [1–4]. По данным Национального института сахарного диабета, болезней пищеварительной системы и почек США (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), у пациентов с СД в 12 раз чаще встречается терминальная стадия ХБП, чем среди пациентов без диабета (133 и 11 на 100 тыс. населения соответственно) [5]. Сочетание ХБП и СД является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти в этой группе пациентов [1–4, 6]. На сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность влияют также минерально-костные нарушения при ХБП. Уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, изменение чувствительности и функции кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и рецептора витамина D околотитовидных желез (ОЦЖ), снижение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, увеличение синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) и гипертрофию с гиперплазией клеток ОЦЖ. Минерально-костные нарушения также включают нарушения костного метаболизма, минерализации, объема и эктопическую (патологическую) кальцификацию сосудов и других мягких тканей [7]. На начальных стадиях ХБП основным патогенетическим звеном минерально-костных нарушений является снижение концентрации кальцитриола.

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D не только у пациентов с ХБП, но и в общей популяции носит характер пандемии. Дефицит витамина D чаще всего является результатом недостаточной инсоляции и неадекватного потребления витамина D (почти половина земного населения) [8, 9]. При обследовании взрослого населения Европы, США и Канады дефицит витамина D выявляется у 20–80% [10, 11]. Более высокий уровень витамина D в крови наблюдается в Норвегии и Швеции, что объясняется высоким потреблением рыбы и рыбьего жира. Низкий уровень – в Испании, Италии и Греции, возможно, связан с большей пигментацией кожи, стремлением избегать солнечного света и загрязненностью воздуха озоном и диоксидом азота, который уменьшает выработку витамина D [12].

У пациентов с ХБП появляется дополнительный фактор, влияющий на снижение концентрации витамина D. К сожалению, проведено ограниченное число исследований, оценивающих статус витамина D у данной когорты. В исследовании с включением 3011 пациентов с ХБП выявлено, что дефицит и недостаточность витамина D выявляются у 64%, что приводит к увеличению риска смертности у этих пациентов от всех причин по сравнению с пациентами с уровнем витамина D более 30 нг/мл. Данное исследование показывает значительную связь между гиповитаминозом D и смертностью пациентов на додиализной стадии [13]. По нашим данным, у большинства (84,7%) пациентов на ранних стадиях ХБП 1–3 стадии уровень 25(OH)D соответствует дефициту или недостаточности витамина D [14]. В другом исследовании продемонстрировано, что при наличии диабетической нефропатии концентрация витамина D намного меньше (недостаточность – у 93%, дефицит – 51,5%), чем при ХБП

другой этиологии при одинаковой скорости клубочковой фильтрации [15].

Учитывая вышесказанное, целесообразно ввести в рекомендации мониторинг уровня 25(OH)D уже на ранних стадиях ХБП, особенно у пациентов с СД2 – ввиду важности выявления его дефицита как триггера минеральных нарушений и увеличения риска смерти.

С целью коррекции дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с ХБП используется колекальциферол в таких же дозах, как в общей популяции. При прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза и отсутствии положительного эффекта от терапии колекальциферолом необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами витамина D. По данным мета-анализа, при отсутствии передозировки препаратами витамина D, гиперфосфатемии и гиперкальциемии, которые влияют на жесткость артериальной стенки и сосудистую кальцификацию, кальцитриол не является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [16]. В силу минимального влияния на уровни кальция и фосфора рекомендуется использовать селективный агонист рецепторов витамина D (парикальцитол), который обладает плейотропным эффектом кальцитриола. Применение парикальцитола ассоциировано также с ингибированием синтеза ренина (уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования нефропатии), снижением протеинурии, активности хронического системного воспаления и атеросклероза [16, 17], что является важным положительным эффектом, особенно у пациентов с СД.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В марте 2015 г. обратился на консультацию пациент К., 1958 г.р., с СД2.

**На момент обращения** пациент жаловался на сухость во рту, жажду, общую слабость, судороги в икроножных мышцах, боли в костях и суставах, повышение артериального давления максимально до 164/93 мм рт.ст.

Вышеперечисленные жалобы активно беспокоили пациента с февраля 2014 г.

**Из анамнеза известно**, что у пациента избыточный вес (индекс массы тела 28,9 кг/м<sup>2</sup>) с 1990 г. (32 года). В феврале 2004 г., в возрасте 46 лет, обратился к эндокринологу по месту жительства с жалобами на сухость во рту, частое мочеиспускание. После проведенного обследования диагностирован СД2, рекомендована эндокринологом терапия пероральными сахароснижающими препаратами, которые регулярно принимал в течение 5–6 мес, далее, после улучшения самочувствия, самостоятельно их отменил. Рекомендации по диетотерапии не соблюдал, гликемию не контролировал, за медицинской помощью не обращался до ухудшения самочувствия в июле 2009 г. При обследовании выявлены повышение артериального давления, дислипидемия, уровень гликированного гемоглобина 8,6%, скорость экскреции альбумина 173 мг/сут. Со слов пациента, была подобрана комплексная терапия с положительной динамикой (медицинская документация отсутствует). При обследовании в апреле 2013 г.: уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – 7,9%, общего холестерина – 8,44 ммоль/л,

скорость экскреции альбумина – 92 мг/сут, скорость клубочковой фильтрации – 53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В феврале 2014 г. скорость клубочковой фильтрации составила 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В феврале 2014 г. появились жалобы на судороги в икроножных мышцах, самостоятельно периодически принимал препараты кальция с положительной клинической динамикой. Впервые уровень кальция крови был исследован в мае 2014 г., выявлена гипокальциемия (общий кальций 2,01 ммоль/л). После проведения дополнительного обследования по месту жительства диагностирован гиперпаратиреоз (ПТГ 203 пг/мл). С этими данными больной был направлен на консультацию в НИИЦ Эндокринологии.

При обращении в НИИЦ Эндокринологии МЗ РФ в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (от 2017 г.) проведены лабораторно-инструментальные исследования с целью оценки состояния углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обменов, функции почек и мониторинга осложнений СД2, а также оценки минеральной плотности костной ткани, учитывая наличие вторичного гиперпаратиреоза.

При лабораторном исследовании:

- кальций общий 1,99 ммоль/л, фосфор 1,84 ммоль/л, альбумин 38 г/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 296 МЕ/л, глюкоза 8,6 ммоль/л, общий холестерин 6,38 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 4,43 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) 0,9 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, креатинин 236 мкмоль/л, мочевины 10,3 ммоль/л, калий 4,9 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> 7,8%;
- скорректированный кальций на альбумин – 2,03 ммоль/л;
- ПТГ 289 пг/мл, 25(OH)D 11,2 нг/мл, тиреотропный гормон (ТТГ) 1,9 мкМЕ/мл;
- гемоглобин 119 г/л;
- скорость клубочковой фильтрации 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- альбумин/креатинин в утренней порции мочи 145 мг/г.

Индекс массы тела: 33,2 кг/м<sup>2</sup>.

**По результатам рентгеновской абсорбционной денситометрии** выявлено снижение (по Т-критерию) минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) до -2,1 SD; в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) – до -1,9 SD; в шейке бедренной кости (neck) – до -2,0 SD, в лучевой кости (Rad 33%) – до -2,4 SD.

**Офтальмолог (заключение):** диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз.

**Эхо-КГ:** заключение: фракция выброса 63%, межжелудочковая перегородка 15 мм, склероз и кальциноз аортального клапана с формированием его умеренного стеноза. Склероз митрального клапана (створок, кольца), кальциноз хорд митрального клапана. Трикуспидальный клапан не уплотнен. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая и диастолическая функции в норме.

**УЗДС брахиоцефальных артерий (БЦА):** заключение: начальные проявления атеросклеротического поражения сонных артерий в виде утолщения комплекса интима-медиа без гемодинамически выраженного стеноза.

Необходимо отметить, что у пациентов с уровнем альбумина крови менее 40 г/л или более 45 г/л требуется коррекция общего уровня кальция на содержание альбумина. В условиях дефицита альбумина происходит смещение равновесия в сторону ионизированного кальция, и по общему кальцию можно недооценить функциональную гиперкальциемию, и наоборот. Таких погрешностей можно избежать путем непосредственного определения ионизированного кальция, однако для этого необходимо специальное оборудование – анализатор с использованием ион-селективных электродов.

Для проведения коррекции общего кальция на содержание альбумина крови используются следующие формулы:

при уровне альбумина <40 г/л: Ca скорр. = Ca общий (ммоль/л) + 0,02 x (40 – альбумин);

при уровне альбумина >45 г/л: Ca скорр. = Ca общий (ммоль/л) – 0,02 x (альбумин – 45).

У пациентов с ХБП С3а–5D и признаками минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза (в данном клиническом случае возраст, наличие сахарного диабета), в рекомендациях KDIGO от 2017 г. предлагается исследовать минеральную плотность костной ткани для оценки риска переломов и решения вопроса о целесообразности проведения лечения (2Б) [18].

**Установлен клинический диагноз:** СД2 (целевой уровень HbA<sub>1c</sub> менее 7,0%). Диабетическая микроангиопатия: непролиферативная ретинопатия ОУ, нефропатия ХБП С4 А2. Артериальная гипертензия 2 ст., высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Минерально-костные нарушения при ХБП С4, А2 в исходе диабетической нефропатии: вторичный гиперпаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, дефицит витамина D, сниженная минеральная плотность костной ткани смешанного генеза (ХБП, гиперпаратиреоидная) до -2,4 SD по Т-критерию в лучевой кости, внескелетная кальцификация. Диабетическая макроангиопатия: гемодинамически незначимый атеросклероз БЦА. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 ст. Дислипидемия IIb.

У пациентов с ХБП 3–5D стадий повышенная ломкость костной ткани обусловлена как снижением минеральной плотности, так и нарушением микроархитектоники костной ткани (в том числе и при нормальной, и при повышенной минеральной плотности). Учитывая эти особенности и патофизиологические различия, использование термина «остеопороз» оправдано только на ранних стадиях ХБП, далее снижение минеральной плотности следует трактовать как «минерально-костные нарушения при хронической болезни почек со сниженной минеральной плотностью костной ткани» [7].

На основании проведенного обследования **рекомендованы диетотерапия и медикаментозная терапия** в соответствии с общими принципами нефро- и кардиопротективной стратегии, направленные:

1. на коррекцию веса и статуса питания, исключение легкоусвояемых углеводов, ограничение животного белка до 0,8 г/кг идеальной массы тела в день, ограничение фосфора до 800 мг в день, ограничение потребления соли – менее 2 г (<90 ммоль) натрия (соответствует 5 г хлорида натрия), соблюдение адекватного водного режима;

2. коррекцию углеводного обмена (аналог инсулина длительного действия и препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы (иДПП-4));
3. коррекцию артериальной гипертензии (минимальные дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – периндоприл по 2 мг через день);
4. коррекцию дислипидемии (препарат из группы статинов);
5. коррекцию гипокальциемии и гиперфосфатемии (препарат кальция с невысоким содержанием элементарного кальция – ацетат кальция);
6. коррекцию вторичного гиперпаратиреоза: коррекцию кальция и фосфора крови.

Несмотря на дефицит витамина D, наличие гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза (референтные значения иПТГ при ХПБ С4, согласно рекомендациям KDOQI (2003 г.), 70–110 пг/мл [19]), пациенту препараты витамина D временно противопоказаны в связи с риском прогрессирования гиперфосфатемии.

Первым этапом коррекции сниженной минеральной плотности костной ткани является нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена. Высокий уровень ПТГ является причиной повышения процессов костного ремоделирования. При этом снижаются плотность кости, толщина кортикального слоя и нарушается ее структурная интеграция, что частично объясняет потерю минеральной плотности уже начиная с ХБП С2 [20]. В потере плотности костной ткани дефицит кальцитриола также играет немаловажную роль, поскольку рецепторы витамина D костных клеток нуждаются в активации для оптимального функционирования остеобластов и формирования костной ткани [21].

Поскольку артериальную гипертензию следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор, повышающий риск развития терминальной стадии ХБП и сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с ХБП и особенно с СД с высокой альбуминурией (категория А2) целесообразно назначение иАПФ или блокатора рецепторов, обладающих, помимо антигипертензивного, антипротеинурического и нефропротективного действиями. Необходимо помнить, что назначение этих препаратов пациентам с ХБП С3а–5 связано с повышенным риском осложнений, который нарастает по мере снижения функции почек, и лечение должно проводиться на фоне тщательного мониторинга уровня креатинина и калия сыворотки. Пациентов необходимо информировать о необходимости во время данного лечения соблюдать адекватный водный режим, исключая гиповолемию, и ограничивать потребление продуктов, богатых калием, предупреждать о нежелательности его сочетания с препаратами, ухудшающими почечный кровоток [22].

В течение первого месяца наблюдения контролировались показатели калия, креатинина крови (через 2 нед), а также гликемии и артериального давления по дневнику самоконтроля. Учитывая отсутствие повышения креатинина и калия в сыворотке крови, а также гипергликемию и повышенные показатели АД, была увеличена доза инсулина и периндоприла до 2 мг ежедневно. Через 1 мес. на фоне проводимой терапии отмечено:

1. улучшение углеводного и липидного обмена (увеличение дозы статина);

2. улучшение показателей нефропатии – альбумин/креатинин в утренней порции мочи 108 мг/г, скорость клубочковой фильтрации 34 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
3. сохранение вторичного гиперпаратиреоза на фоне нормализации показателей фосфора и скорректированного на альбумин кальция крови (ПТГ 214 пг/мл);
4. учитывая наличие дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза, к терапии был подключен колекальциферол 50 000 МЕ в неделю

У пациентов с ХБП С3а–5 в рекомендациях KDIGO от 2017 г. предлагается дефицит и недостаточность витамина D корректировать как в общей популяции (2С). У этой когорты пациентов предлагается регулярно не использовать кальцитриол и аналоги витамина D (2С), а их использование оставлять как резервную терапию для коррекции гиперпаратиреоза тяжелого и прогрессивного течения [18].

На фоне коррекции питания и проводимой терапии через 3 мес наблюдения отмечено улучшение самочувствия, лабораторных параметров (табл. 1), а также снижение веса (индекс массы тела 29,8 кг/м<sup>2</sup>).

Несмотря на улучшение углеводного, липидного обмена, функции почек, нормализацию артериального давления, концентрации витамина D, кальциемии и фосфатемии, у пациента сохраняется высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Данный риск обусловлен сочетанием ХБП, СД и вторичного гиперпаратиреоза. Поскольку наблюдаются прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза и отсутствие положительного эффекта от терапии колекальциферолом, необходимо рассмотреть терапию аналогами витамина D.

В силу минимального влияния на уровни кальция и фосфора крови, а также выраженного эффекта на снижение синтеза ПТГ рекомендуется использовать селективный агонист рецепторов витамина D (парикальцитол), который обладает плейотропным эффектом кальцитриола. Меньший кальциемический и фосфатемический потенциал парикальцитола против кальцитриола проявляется в различии кишечной абсорбции (не активирует рецепторы витамина D в кишечнике) [23].

На основании проведенного обследования **рекомендована терапия, направленная:**

1. на коррекцию веса и статуса питания, исключение легкоусвояемых углеводов, ограничение животного белка до 0,8 г/кг идеальной массы тела в день, ограничение фосфора до 800 мг в день, ограничение потребления соли – менее 2 г (<90 ммоль) натрия (соответствует 5 г хлорида натрия), соблюдение адекватного водного режима;
  2. коррекцию углеводного обмена (аналог инсулина длительного действия и препарат из группы иДПП-4);
  3. коррекцию артериальной гипертензии (периндоприл 2 мг в день);
  4. коррекцию дислипидемии (препарат из группы статинов);
  5. сохранение нормального статуса витамина D – колекальциферол 10 000 МЕ в неделю;
  6. коррекцию вторичного гиперпаратиреоза – парикальцидол по 2 мкг через день;
- Учитывая данные Эхо-КГ (признаки кальциноза аортального клапана и хорд митрального клапана), с целью

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента К. в течение года наблюдения

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 1 год
Скорректированный кальций на альбумин, ммоль/л	2,03	2,19	2,34	2,3
Фосфор, ммоль/л	1,84	1,43	1,44	1,5
Альбумин, г/л	38	41	40	44
ЩФ, МЕ/л	296	247	203	187
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8	7,1	6,7	6,7
Общий холестерин, ммоль/л	6,38	5,3	4,9	5,1
ЛПНП, ммоль/л	4,43	2,7	2,3	2,37
ЛПВП, ммоль/л	0,9	0,93	0,89	0,97
Триглицериды, ммоль/л	2,1	1,9	1,6	1,5
Креатинин, мкмоль/л	236	187	173	162
СКФ, по EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28	38	42	45
Мочевина, ммоль/л	10,3	10,1	8,7	7,5
Калий, ммоль/л	4,9	4,8	4,9	4,6
Гемоглобин, г/л	119	123	120	119
иПТГ, пг/мл	289	206	68	57
25(ОН)D, нг/мл	11,2	36,7	34,3	29,1
Альбумин/креатинин в утренней порции мочи, мг/г	145	94	27	13
Рентгеновская абсорбционная денситометрия (Т-критерий)	L1-L4 -2,1 total hip -1,9 neck -2,0 rad 33% -2,4			L1-L4 +1,3% total hip +2,0% neck +1,9% rad 33% +3,1%
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,2	29,8	29,1	28,3

неувеличения уровня кальция крови препарат кальция был отменен.

Преимущество парикальцитола по сравнению с кальцитриолом связано также с еще более высоким кальцитриол-неклассическим потенциалом: ингибированием синтеза ренина, уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования нефропатии, снижением протеинурии, а также ингибированием пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и выраженности атеросклероза [16, 17].

Согласно инструкции по применению парикальцитола, стартовая доза в капсулах определяется исходным уровнем ПТГ. При уровне ПТГ менее 500 пг/мл препарат назначается в дозе 1 мкг 1 раз в день, ежедневно или по 2 мкг 3 раза в неделю. При разных режимах дозирования профиль терапевтического действия препарата схож. Максимальная безопасная доза в клинических исследованиях составила 32 мкг.

Титрация дозы парикальцитола осуществлялась ежемесячно в зависимости от показателей кальция, фосфора и ПТГ крови. К 6-му месяцу наблюдения (3 мес на парикальцитол) недельная доза парикальцитола составила 15 мкг.

**В течение 6 мес.** комплексного лечения отмечалась положительная динамика: нормализация альбумина/креатинина в утренней порции мочи, улучшение скорости клубочковой фильтрации. Достигнута компенсация дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза

(ПТГ в пределах референса при ХБП С3б), без гиперкальциемии и гиперфосфатемии, улучшение липидного профиля (см. табл. 1).

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования влияния парикальцитола на выраженность альбуминурии у больных СД2 (VITAL study) продемонстрировали, что парикальцитол может стать эффективным дополнительным нефропротективным препаратом у больных с альбуминурией, в том числе у пациентов, резистентных к ингибиторам АПФ. Продемонстрировано достоверное и дозозависимое уменьшение альбуминурии [24].

Пациенту рекомендовано продолжение терапии и динамическое наблюдение. Динамика показателей через 1 год (апрель 2016 г.) на фоне комплексного подхода представлена в таблице 1.

У пациента наблюдалась также нормализация артериального давления на фоне диетотерапии, препаратов (иАПФ, парикальцитол).

**Офтальмолог (заключение):** диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз, без отрицательной динамики.

**Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий:** уменьшение толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Уменьшение толщины КИМ, безусловно, связано с улучшением метаболизма обменных процессов (углеводный, липидный, фосфорно-кальциевый), улучшением функции почек, снижением АД. Но следует отметить, что у

препаратов витамина D также имеется положительное влияние на провоспалительные маркеры, эндотелиальную дисфункцию, эластичность сосудистой стенки и т.д.

Таким образом, через год на фоне комплексной терапии достигнута положительная динамика по всем показателям. В целом динамика и уровень нормализации лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена зависят от формы гиперплазии клеток ОЩЖ (диффузная, диффузно-узловая или узловая). Ранняя диагностика и коррекция дефицита витамина D, вторичного гиперпаратиреоза предотвращают формирование узловой гиперплазии ОЩЖ, влияя на отдаленные цели – нарушение костного метаболизма, минерализации, объема и сердечно-сосудистую заболеваемость.

**Динамическое наблюдение в 2017 г.** не выявило никаких выраженных изменений. Альбумин/креатинин в утренней порции мочи оставались в пределах нормы (6–19 мг/г), скорость клубочковой фильтрации – 44–46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гликированный гемоглобин в пределах индивидуальных целевых значений.

Наблюдались эпизоды гиперкалиемии, в связи с чем доза иАПФ была уменьшена. Однако показатели артериального давления оставались в целевом диапазоне.

Отсутствие отрицательной динамики со стороны показателей артериального давления при уменьшении суточной дозы иАПФ связано с улучшением метаболического и минерального обмена, восполнением дефицита витамина D, также свой положительный вклад внес селективный аналог витамина D. В исследовании VITAL study продемонстрировано снижение системного артериального давления даже у пациентов на диете с высоким содержанием соли при назначении парикальцитола [24].

**Фосфорно-кальциевый обмен (2017 г.):** кальций общий 2,32–2,4 ммоль/л, фосфор 1,6–1,5 ммоль/л, альбумин 42 г/л, ЩФ 195–176 МЕ/л, ПТГ 54–59 пг/мл, 25(OH)D 26,2 нг/мл.

Учитывая нормальный уровень ПТГ (референсные значения ПТГ при ХПБ С3, согласно рекомендациям KDIGO (2003 г.), 35–70 пг/мл [19]), недостаточность витамина D, нормальный уровень кальция крови, незначительную гиперфосфатемию, а также данные Эхо-КГ (кальциноз аортального клапана и хорд митрального клапана), рекомендованы:

1. гипофосфатная диета;
2. уменьшение недельной дозы парикальцитола с 15 сначала до 12, далее до 9 мкг;
3. увеличение недельной дозы колекальциферола до 25 000 МЕ;

4. продолжение прежней схемы сахароснижающей терапии под контролем гликемии;
5. динамическое наблюдение.

**По результатам контрольной денситометрии** (по T-критерию): минеральная плотность костной ткани в L1–L4 -1,2 SD; в Total hip -0,8 SD; в neck -1,2 SD, в Rad 33% -1,6 SD.

На фоне нормализации показателей углеводного и фосфорно-кальциевого обмена, за два года наблюдения выявлено улучшение костного метаболизма (снижение уровня щелочной фосфатазы до нормальных значений, улучшение минеральной плотности по данным денситометрии).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш клинический случай показывает, что уже на предиализных стадиях ХБП восполнение дефицита витамина D не в состоянии компенсировать вторичный гиперпаратиреоз и повлиять на его прогрессию. В связи с чем целесообразно ввести в рекомендации мониторирование уровня 25(OH)D уже на ранних стадиях ХБП – ввиду важности выявления его дефицита как триггера вторичного гиперпаратиреоза.

При прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза препаратом выбора являются активные метаболиты и аналоги витамина D. При выборе предпочтение желательнее отдавать препаратам, обладающим меньшим кальциемическим (при отсутствии выраженной гипокальциемии) и фосфатемическим эффектом и более выраженным эффектом ингибирования синтеза ПТГ (без супрессии уровня ПТГ!).

Положительный кальцитриол-классический (коррекция минерально-костных нарушений при ХБП) и доказанный кальцитриол-неклассический потенциал (замедление прогрессирования нефропатии, процессов склероза в интерстиции, благоприятное влияние на уровень ренина) делают парикальцитол перспективным нефропротективным препаратом, особенно у пациентов с СД и минерально-костными нарушениями при ХБП.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Сахарный диабет» в обезличенной форме.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Abe M, Okada K, Soma M. Mineral metabolic abnormalities and mortality in dialysis patients. *Nutrients*. 2013;5(3):1002-1023. doi: 10.3390/nu5031002
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
3. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-2182. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60952-6
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
5. United States Renal Data System. *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
6. Levin A. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Prior to Dialysis. *Semin Dial*. 2008;16(2):101-105. doi: 10.1046/j.1525-139X.2003.16025.x

7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. 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. doi: 10.1038/ki.2009.188
8. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1980-1981. doi: 10.1056/NEJMc072359
9. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260(3):245-254. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x
10. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1389-1399. doi: 10.1007/s00198-010-1362-7
11. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):133-140. doi: 10.1007/s00198-008-0626-y
12. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-680. doi: 10.1016/j.beem.2011.06.007
13. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int.* 2009;76(9):977-983. doi: 10.1038/ki.2009.288
14. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней // *Урология*. — 2014. — №5. — С. 35-39. [Alyayev YG, Egshatyan LV, Rapoport LM, Lartsova EV. Hormonal and metabolic disorders as systemic factor for the formation of uroliths. *Urologiya.* 2014;(5):35-39. (In Russ.)]
15. Fernandez-Juarez G, Luno J, Barrio V, et al. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):1870-1876. doi: 10.2215/CJN.00910113
16. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-1942. doi: 10.1210/jc.2011-0398
17. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008;52(2):249-255. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159
18. Ketteler M, Block GA, 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 Int.* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006
19. 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.
20. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-399. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x
21. Panda DK, Miao D, Bolivar I, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem.* 2004;279(16):16754-16766. doi: 10.1074/jbc.M310271200
22. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. *Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек»*. — М.; 2014. [Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii, Assotsiatsiya nefrologov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii pri khronicheskoy bolezni pochek»*. Moscow; 2014. (In Russ.)]
23. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003;63(4):1483-1490. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x
24. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543-1551. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61032-x

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**Егшатын Лилит Ваниковна**, к.м.н. [Lilit V. Egshatyan, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8817-1901> eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: [lilit.egshatyan@yandex.ru](mailto:lilit.egshatyan@yandex.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н. [Natalya G. Mokrisheva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек 3–4 стадии у пациента с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 128-134. doi: 10.14341/DM9458

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Secondary hyperparathyroidism in patient with type 2 diabetes and stages 3–4 chronic kidney disease. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(2):128-134. doi: 10.14341/DM9458