

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-74-81

# ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРЕПАРАТОВ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА D В ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

*Р.П. Герасимчук<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Земченков<sup>1-3</sup>*

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Выяснить влияние местных инъекций витамина D в паращитовидные железы на лабораторные маркеры вторичного гиперпаратиреоза и выживаемость. **Материалы и методы.** В популяции 834 пациентов, получавших заместительную терапию диализом в 8 диализных центрах Санкт-Петербурга с 2009-го по 2014 год, выполнено сравнение динамики лабораторных показателей и выживаемости 37 пациентов с выполненными местными инъекциями препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы (МИ) и 62 пациентов с устойчивым повышением ПТГ более 600 пг/мл при отсутствии снижения уровня ПТГ более чем на 10%, продолжавших получать доступную медикаментозную терапию. Средняя длительность наблюдения в группах составила 40,5 и 33,2 месяца соответственно. **Результаты.** В группе МИ отмечалось значимое снижение уровней ПТГ в первый месяц после выполнения курса инъекций на  $347 \pm 360$  пг/мг (38%) и при сравнении среднегодовых значений до и после вмешательства на  $214 \pm 255$  пг/мл (28%), в то время как в группе сравнения (ГС) отмечалось значимое повышение среднегодовых значений ПТГ на  $84 \pm 277$  пг/мл (11%). Также в группе МИ отмечалось значимое снижение фосфатов сыворотки после инъекций в среднем на  $0,18 \pm 0,24$  ммоль/л (9%) при отсутствии динамики среднегодовых значений, а в ГС зафиксировано нарастание среднегодовых значений фосфатов на  $0,15 \pm 0,37$  ммоль/л (7%). В анализе по Каплану–Мейеру выживаемость оказалась значимо выше в группе МИ ( $p = 0,025$ ). При сравнении выживаемости в регрессионных моделях по Коксу различия значимо ( $p = 0,04$ ) были связаны только с фактом выполнения местных инъекций как в однофакторной, так и в многофакторной моделях. **Выводы.** В рамках текущей клинической практики применение местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем УЗИ при рефрактерном вторичном гиперпаратиреозе приводит к улучшению контроля лабораторных маркеров вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ и фосфатов) и значимому улучшению выживаемости.

*Ключевые слова:* вторичный гиперпаратиреоз, медикаментозная терапия, УЗИ, выживаемость.

**Для корреспонденции:** Герасимчук Роман Павлович. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. Тел. (812) 275-73-28. E-mail: romger@rambler.ru.

**For correspondence:** Gerasimchuk Roman Pavlovich. Address: 56, Liteiny pr., St.Petersburg, 191014, Russian Federation. Tel. (812) 275-73-28. E-mail: romger@rambler.ru.

# EFFECT OF ULTRASOUND-GUIDED DIRECT VITAMIN D INJECTIONS INTO PARATHYROID GLANDS ON LABORATORY MARKERS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH REFRACTORY SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

R.P. Gerasimchuk<sup>1, 2</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> City Mariinsky Hospital – City nephrology center, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the effect of local vitamin D injections into parathyroid glands on laboratory markers and survival in refractory hyperparathyroidism. **Materials and methods.** A comparison of the dynamics of secondary hyperparathyroidism laboratory markers and survival was performed in 37 patients with local vitamin D injections into the parathyroid glands under ultrasound guidance and in 62 patients with PTH higher than 600 pg/ml without reduction in PTH levels by more than 10% during 6 months, who continued to receive available conservative therapy. The mean duration of follow-up for groups was 40.5 and 33.2 months, respectively. **Results.** In the local injection group (LIG) PTH level reduced by  $347 \pm 360$  pg/ml (38%) during the first month after injection course, and by  $214 \pm 255$  pg/ml (28%) between annual average levels before and after injection course, while in control group (CG) it rose by  $84 \pm 277$  pg/ml (11%). In LIG phosphate level significantly reduced by  $0.18 \pm 0.24$  mmol/l (9%) after injection course and annual average level did not change. In CG annual average phosphate level significantly rose by  $0.15 \pm 0.37$  mmol/l (7%). Cumulative survival by Kaplan–Maier was significantly higher in LIG ( $p = 0.025$ ). Differences in survival in univariate and multivariate Cox regression models were significantly associated only with the fact of local injections course ( $p = 0.04$  in both models). **Conclusion.** In current clinical practice the application of ultrasound-guided local vitamin D injections into parathyroid glands in patients with refractory hyperparathyroidism leads to a better control over laboratory markers and to significantly improved survival.

*Key words:* secondary hyperparathyroidism, drug therapy, ultrasonography, survival.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Значимость проблемы вторичного гиперпаратиреоза для пациентов с ХБП обусловлена несколькими причинами. Это сохраняющаяся высокая распространенность, низкая эффективность применяемой терапии в поздних стадиях заболевания и связь с ухудшением выживаемости и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при концентрациях ПТГ более 300 пг/мл, что вновь было подтверждено результатами исследования F. Tentori et al. в рамках проекта DOPPS [1].

Основным вариантом терапии умеренного вторичного гиперпаратиреоза является медикаментозная терапия. Активное изучение проблемы вторичного гиперпаратиреоза привело к появлению двух групп препаратов, направленных на его лечение, которые широко используются в клинической практике: активаторов рецепторов витамина D и кальцимитетиков. Данные препараты являются достаточно эффективными в отношении снижения уровня ПТГ, при этом разнонаправленно воздействуя на уровень остальных основных маркеров минерального и костного обмена (кальция, фосфатов и FGF-23). В большинстве случаев оптимальным является применение комбинации препаратов дан-

ных групп. Известно, что медикаментозная терапия может приводить к нормализации лабораторных маркеров вторичного гиперпаратиреоза или их изменению в сторону нормализации [2]. Кроме этого, имеются данные о потенциальном влиянии медикаментозной терапии на прогрессирование кальцификации и состояние костной ткани. В частности, применение кальцимитетиков в исследовании ADVANCE приводило к выраженной тенденции к замедлению кальцификации при различных вариантах оценки. При этом различия в скорости прогрессирования кальцификации достигали статистической значимости в отношении коронарных артерий и кальцификации аортального клапана при оценке с помощью объемного индекса и в отношении кальцификации грудного отдела аорты и аортального клапана при оценке по Агатстону [3]. Также в экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно демонстрировалось протективное действие в отношении сосудистой кальцификации малых доз витамина D [4], в то время как большие дозы приводят к ее прогрессированию [5]. Возможность влияния медикаментозной терапии на состояние костной ткани продемонстрирована в исследовании BONAFIDE, в котором оценивалась

динамика состояния костной ткани по парным биопсиям с интервалом в 3 месяца на фоне терапии с применением кальцимитетиков и без нее. В данном исследовании выявилось значительное замедление скорости обмена костной ткани с уменьшением поверхностей резорбции, количества остеобластов и остеокластов, зон фиброза костного мозга, со значимой долей пациентов (26%) с нормализацией костного обмена [6].

Но возможности медикаментозной терапии имеют целый ряд ограничений. Одной из проблем терапии вторичного гиперпаратиреоза является развитие узловой паратиреоидной гиперплазии со снижением количества рецепторов к витамину D и кальцию [7], через которые опосредовано действие известных препаратов для лечения вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к уменьшению чувствительности к медикаментозной терапии. Резистентность к терапии может преимущественно определяться изменениями в одной или нескольких, наиболее измененных железах, поскольку развитие гиперплазии в паращитовидных железах происходит неравномерно [8]. Об этом свидетельствуют данные визуализирующих исследований, при которых зачастую удается выявить только одну или две увеличенные паращитовидные железы. Есть данные о том, что наиболее активно гиперплазия развивается в железах, располагающихся под нижними полюсами щитовидной железы [9], которые чаще всего являются верхними с точки зрения закладки органов и гистологического развития.

Кроме резистентности важным ограничением могут стать побочные эффекты от применения препаратов. Для препаратов активной формы витамина D это преимущественно развитие или прогрессирование гиперкальциемии или гиперфосфатемии вследствие увеличения их всасывания в кишечнике [10]. Для цинакалцета – высокая частота развития наиболее частых тошноты (29%) и рвоты (26%), гипокальциемии (12,5%), которые могут приводить к отказу от терапии у 18% пациентов [11]. При этом одновременный прием препаратов обеих групп приводит к увеличению эффективности и уменьшению доли осложнений [12, 13].

Еще одним ограничивающим фактором является стоимость терапии, которая в тяжелых случаях может становиться сопоставимой со стоимостью терапии диализом. На практике это может приводить как к ограничению числа пациентов, получающих терапию, так и к нерегулярному приему препаратов.

В случае неэффективности проводимой медикаментозной терапии и выявления одной или двух увеличенных в размерах паращитовидных желез, доступных для пункции под контролем УЗИ, эффективным может быть выполнение местных инъекций этанола или активаторов рецепторов витамина D в

паращитовидные железы с целью восстановления чувствительности к проводимой терапии [14]. Эффект при этом достигается за счет деструкции или индукции апоптоза [15] в максимально измененных железах, в результате чего увеличивается вероятность ответа на терапию оставшимися железами с более высокой плотностью рецепторов. Потенциальная эффективность применения инъекций этанола была показана в ряде работ японских авторов [8, 14] и в нескольких российских работах [16, 17]. В одной из наших работ была показана возможность применения местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы малого размера под контролем УЗИ [18]. Данный вариант связан с существенно меньшим риском повреждения возвратного гортанного нерва и позволяет выполнять вмешательства на более ранней стадии изменений в железе, увеличивая вероятность замедления прогрессирования гиперпаратиреоза. Но остается открытым вопрос, влияет ли применение местных инъекций на отдаленные результаты лечения и не ухудшает ли такой вариант лечения прогноз пациента по сравнению с проведением медикаментозной терапии. Для сравнения двух подходов терапии вторичного гиперпаратиреоза в реальной клинической практике было выполнено проспективное исследование по сравнению их влияния на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования была собрана база данных лабораторных показателей минерального обмена (Ca, P, ПТГ, щелочная фосфатаза) и основных клинических событий, включавших летальные исходы, переводы пациентов в другие отделения, выполнение трансплантации почки, выполнение паратиреоидэктомии и местных инъекций в паращитовидные железы, за период с 2009-го по 2014 год для 834 пациентов, получавших заместительную почечную терапию в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПКК ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», СПб ГБУЗ «Городская больница № 31», СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», «Невский нефрологический центр», Межрайонный центр амбулаторного гемодиализа). Эта группа составляла около половины всех пациентов, получавших в этот период времени терапию диализом в Санкт-Петербурге.

В группу местных инъекций были включены 37 пациентов (16 пациентов, получающих гемодиализ, и 21 пациент, получающий перитонеальный диализ), которым за указанный период проводились

Таблица 1

**Исходные демографические и лабораторные данные группы с выполненными местными инъекциями (МИ) и группы сравнения исходно (ГС<sub>0</sub>) и после сопоставления (ГС)**

**Demographical and laboratory characteristics local injection group and control group before and after matching**

Показатель	Группа сравнения		Группа МИ	p – отличие группы МИ от группы	
	Исходно (ГС <sub>0</sub> )	После сопоставления (ГС)		ГС <sub>0</sub>	ГС
Число пациентов	129	62	37		
Мужчин	50,4%	36%	27%		
Возраст, лет	52,5 ± 13,7	50,8 ± 13,4	46,9 ± 13,3	<b>0,03</b>	0,13
Общая длительность ЗПТ, мес.	41,3 ± 45,8	35,4 ± 36,2	42,5 ± 31,0	0,97	0,30
ПТГ 1 мес.	882 ± 229	823 ± 154	921 ± 385	0,52	0,13
ПТГ, ср. за год, пг/мл	749 ± 188	741 ± 186	770 ± 333	0,70	0,62
Са 1 мес., ммоль/л	2,36 ± 0,23	2,32 ± 0,25	2,32 ± 0,22	0,42	0,97
Са ср. за год, ммоль/л	2,35 ± 0,21	2,32 ± 0,22	2,29 ± 0,19	0,156	0,5
Р 1 мес., ммоль/л	2,30 ± 0,61	2,08 ± 0,35	1,91 ± 0,49	<0,001	0,08
Р ср. за год, ммоль/л	2,30 ± 0,55	2,04 ± 0,39	1,88 ± 0,46	0,05	0,02

*Примечание.* 1 мес. – ближайшие по времени к старту исследования данные; ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий; ГС<sub>0</sub> и ГС – пациенты группы сравнения до и после сопоставления.

курсы местных инъекций парикальцитола под контролем УЗИ и у которых в анамнезе до 2009 года не было инвазивных вмешательств. Курсы инъекций состояли из 5 введений раствора парикальцитола (5 кг/мл) в объеме 60–70% от расчетного объема параситовидной железы по результатам УЗИ с интервалами 2–4 дня.

Критериями включения пациентов в группу сравнения были: ПТГ более 600 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция более 2,1 ммоль/л при снижении ПТГ менее чем на 10% в ходе терапии. Исключались пациенты с инвазивными вмешательствами на параситовидных железах в анамнезе.

Для сопоставления групп по дате вмешательства временем начала исследования в группе сравнения была принята первая дата определения ПТГ более чем через 6 месяцев после первого нарастания ПТГ выше 600 пг/мл.

В соответствии с названными критериями в группу местных инъекций были отобраны 37, в группу сравнения – 129 пациентов. При сравнении полученных групп были выявлены значимые различия в группах по полу, возрасту и уровню фосфатов до вмешательства (табл. 1). В группе сравнения была выше доля мужчин, пациенты были старше, с более высокими значениями фосфатов в сыворотке крови. Это потребовало проведения коррекции состава группы сравнения с сопоставлением по полу, возрасту и показателям МКН-ХБП путем последовательного исключения пациентов, максимально влиявших на различия по сопоставляемым показателям. В результате была получена группа

сравнения из 62 пациентов, которая значимо отличалась от группы пациентов с выполненными местными инъекциями только по среднегодовым значениям фосфатов до вмешательства. При сравнении групп в отношении сопутствующей патологии не было выявлено значимых различий при оценке коморбидности по индексу Чарлсон (табл. 2). При этом в группе выполненных местных инъекций достоверно чаще встречались пациенты с язвенной болезнью, а в группе сравнения – с хроническим вирусным гепатитом. При оценке получаемой те-

Таблица 2

**Исходные характеристики групп по частоте сопутствующей патологии**  
**Comorbidity status in groups at baseline**

Патология	ГС	МИ	p
Индекс коморбидности Чарлсон	5,29 ± 2,32	4,86 ± 2,1	0,37
Острый инфаркт миокарда	4,8%	2,8%	0,38
Недостаточность кровообращения	24,2%	41,7%	0,06
Болезни периферических артерий	25,8%	16,7%	0,31
НХЗЛ	9,7%	13,9%	0,51
Язвенная болезнь	21,0%	69,4%	0,01
Гепатит	24,2%	8,3%	0,05
ОНМК	21,0%	13,9%	0,4
СД	22,6%	27,8%	0,53
Онкозаболевания в анамнезе	4,8%	0,0%	0,18
Лимфома	1,6%	0,0%	0,45

Таблица 3

**Базовая терапия вторичного гиперпаратиреоза по группам**  
**Medical treatment of secondary hyperparathyroidism in groups at baseline**

Показатель	Группа сравнения	Группа МИ	p
Кальциевые ФСП	58,1%	63,9%	0,51
Ср. доза, мгСа/сут	1558 ± 904	1250 ± 347	0,09
Ренагель	14,5%	25,0%	0,18
Ср. доза, мг/сут	3489 ± 1833	3556 ± 1794	0,94
Альфакальцидол	50,0%	83,9%	0,16
Ср. доза, мкг/нед.	2,8 ± 1,5	2,4 ± 0,6	0,18
Земплар	14,5%	8,3%	0,38
Ср. доза, мкг/нед.	14,1 ± 6,3	5,2 ± 0,5	0,02
Мимпара	14,5%	16,7%	0,75
Ср. доза, мг/сут	47 ± 16	38 ± 14	0,23
Альмагель	1,6%	0,0%	0,45

рапии вторичного гиперпаратиреоза группы отличались только по дозе получаемого парикальцитола до вмешательства, которая оказалась выше в группе сравнения (табл. 3).

В дальнейшем оценка различий динамики лабораторных показателей проводилась с сопоставленной группой сравнения, а оценка различий выживаемости по Каплану–Мейеру и в регрессионной модели Кокса – как с сопоставленной, так и с группой сравнения до ее коррекции.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета SPSS. С помощью t-критерия для парных выборок оценивалась достоверность различий значений показателей МКН-ХБП непосредственно до и после проведения вмешательства и среднегодовых значений до и после старта исследования. Оценка достоверности различий кривых выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера и в регрессионной модели Кокса с включением в модель факторов, способных оказать существенное влияние на выживаемость.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При оценке динамики лабораторных показателей в группе с выполненными местными инъекциями отмечалось статистически значимое снижение уровней ПТГ как непосредственно после вмешательства, так и при оценке динамики среднегодовых значений (табл. 4). При этом среднее снижение уровня ПТГ непосредственно после вмешательства составило 347 ± 360 пг/мл (38%), а при сравнении среднегодовых значений до и после вмешательства – 214 ± 255 пг/мл (28%). Доля пациентов с уровнем ПТГ менее 600 пг/мл по данным среднегодовых значений в группе МИ возросла в 1,6 раза – с 38 до 59%. Также в этой группе отмечалось значимое снижение уровня фосфатов в течение первого месяца после выполнения курса инъекций при отсутствии значимой динамики среднегодовых значений до и после вмешательства. Уровни кальция и щелочной фосфатазы значимо не изменялись.

В группе пациентов с резистентным гиперпаратиреозом, продолжавших получать медикаментозную терапию, отмечалось статистически значимое повышение уровня ПТГ, в среднем на 84 пг/мл (11%), и фосфатов, в среднем на 0,15 ммоль/л (7%) по динамике среднегодовых значений. Доля пациентов с уровнем ПТГ менее 600 пг/мл по среднегодовым значениям уменьшилась в 1,3 раза – с 29 до 17%. Значимых изменений других лабораторных показателей не отмечалось (табл. 5).

Сравнение выживаемости в группе выполненных местных инъекций и в группе сравнения до коррекции состава группы проводилось с построением функции выживания в регрессионной модели Кокса (рис. 1), что определялось выявленными существенными различиями между группами до коррекции. Наряду с фактом выполнения курса местных инъекций в регрессионную модель включались основные параметры, по которым отмечались значимые различия между группами (возраст, пол, уровни фосфатов). Единственным значимым фактором, влиявшим на расхождение кривых выжи-

Таблица 4

**Динамика лабораторных показателей до и после вмешательств в группе местных инъекций**  
**Laboratory data before and after intervention in local injection group**

Показатель	До	После	Разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес., пг/мл	921 ± 356	574 ± 330	-347 ± 360	-471 ÷ -223	<0,001
ПТГ 1 год, пг/мл	770 ± 333	556 ± 227	-214 ± 255	-302 ÷ -127	<0,001
Са 1 мес., ммоль/л	2,32 ± 0,22	2,37 ± 0,25	0,04 ± 0,16	-0,01 ÷ 0,1	0,12
Са 1 год, ммоль/л	2,29 ± 0,19	2,32 ± 0,2	0,03 ± 0,13	-0,02 ÷ 0,07	0,2
P 1 мес., ммоль/л	1,92 ± 0,5	1,74 ± 0,47	-0,18 ± 0,24	-0,26 ÷ -0,09	<0,001
P 1 год, ммоль/л	1,81 ± 0,48	1,85 ± 0,41	0,03 ± 0,25	-0,05 ÷ 0,11	0,44
ЩФ 1 мес., МЕ/л	119 ± 46	100 ± 46	-20 ± 42	-34 ÷ -5	0,01
ЩФ 1 год, МЕ/л	109 ± 46	100 ± 38	-9 ± 38	-22 ÷ 4	0,16

Динамика лабораторных показателей в контрольной группе  
Laboratory data before and after intervention in control group

Показатель	До	После	Разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес., пг/мл	823 ± 154	838 ± 270	15 ± 308	-64 ÷ 95	0,71
ПТГ 1 год, пг/мл	750 ± 188	834 ± 219	84 ± 277	13 ÷ 156	0,02
Ca 1 мес., ммоль/л	2,32 ± 0,25	2,3 ± 0,18	-0,02 ± 0,22	-0,08 ÷ 0,04	0,44
Ca 1 год, ммоль/л	2,32 ± 0,22	2,33 ± 0,18	0,01 ± 0,21	-0,05 ÷ 0,07	0,71
P 1 мес., ммоль/л	2,08 ± 0,35	2,09 ± 0,41	0,01 ± 0,28	-0,06 ÷ 0,09	0,74
P 1 год, ммоль/л	2,04 ± 0,39	2,19 ± 0,42	0,15 ± 0,37	0,05 ÷ 0,25	<0,001
ЩФ 1 мес., МЕ/л	144 ± 112	146 ± 112	2 ± 49	-14 ÷ 18	0,78
ЩФ 1 год, МЕ/л	133 ± 102	146 ± 106	13 ± 57	-6 ÷ 33	0,18

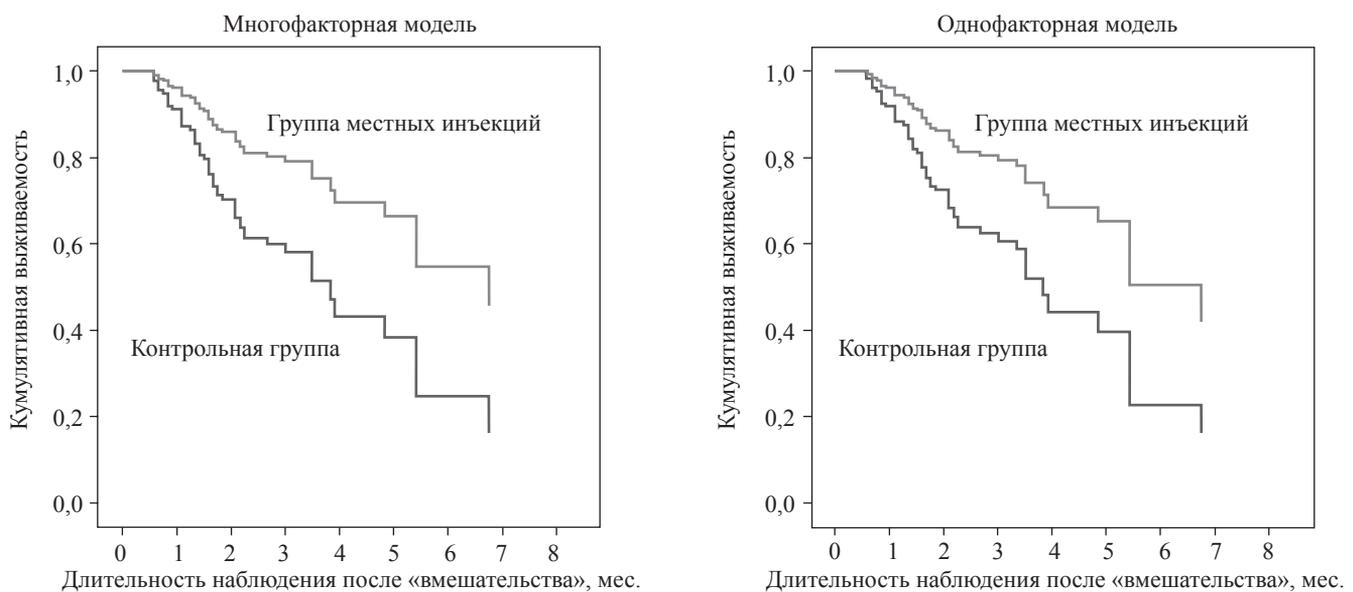


Рис. 1. Функции выживаемости в группе местных инъекций и группе сравнения до проведения коррекции в регрессионном анализе по Коксу

Fig. 1. Survival functions in Cox regression models in local injection group and control group before matching

ваемости, явился факт выполнения курса местных инъекций. Выполнение малоинвазивных вмешательств в данной модели было связано статистически значимым снижением риска смерти в 2,3 раза ( $p = 0,041$ ). В однофакторной модели также отмечалось значимое расхождение кривых выживаемости, причем выполнение местных инъекций было связано со снижением риска смерти в 2,2 раза ( $p = 0,04$ ).

Различие в выживаемости между группой местных инъекций и сопоставленной группой сравнения из пациентов, продолжавших получать только консервативную терапию, проводилось по методу Каплана–Мейера (рис. 2). По результатам данного анализа также отмечалось значимое расхождение кривых выживаемости в пользу группы местных инъекций ( $p = 0,025$  в логранговом тесте).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор варианта терапии умеренного и выраженного вторичного гиперпаратиреоза зависит от мно-

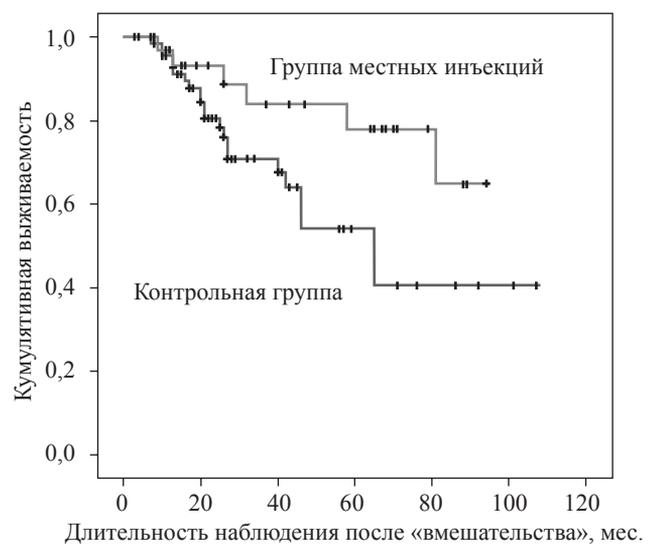


Рис. 2. Выживаемость в группе местных инъекций и в сопоставленной контрольной группе по Каплану–Мейеру

Fig. 2. Caplan–Meier survival curves for local injection group and control group after matching

гих факторов, важнейшими из которых являются: развитие устойчивости к проводимой терапии, возможность применения наиболее эффективных, но в то же время дорогостоящих селективных активаторов витамина D и кальцимитетиков и возможные осложнения их применения. В течение последних лет после начала широкого применения кальцимитетиков у нефрологов существенно изменилось отношение к паратиреоидэктомии, и ее стремятся избежать, хотя в вопросах выбора варианта терапии резистентного гиперпаратиреоза осталось много неясностей. Так, в крупнейшем исследовании EVOLVE, несмотря на выраженное снижение доли случаев неконтролируемого гиперпаратиреоза и выполненных паратиреоидэктомий в группе пациентов, получавших терапию цинакалцетом, значимого улучшения выживаемости в соответствии с изначальной гипотезой не произошло. Более того, в анализе по подгруппам было выявлено, что положительный эффект терапии цинакалцетом отмечался только у пациентов с более низкими исходными значениями ПТГ, при которых инвазивные методы, как правило, не обсуждаются, а при исходном уровне ПТГ выше 900 пг/мл значимого эффекта не отмечалось [11]. Поэтому возникают сомнения, что тактика активного снижения секреции ПТГ медикаментозной терапией при выраженном гиперпаратиреозе является предпочтительной. Эти сомнения отчасти подтверждаются в ряде когортных исследований по сравнению выживаемости после паратиреоидэктомии, в большинстве из которых выполнение паратиреоидэктомии было ассоциировано с лучшей выживаемостью [19–21]. В большинстве работ со значимым положительным эффектом применения местных инъекций в паращитовидные железы исходные значения ПТГ были на уровне 600 пг/мл. В этой стадии вторичного гиперпаратиреоза ожидается более высокая эффективность применения активаторов рецепторов витамина D и кальцимитетиков. Тем не менее вследствие описанных ограничений медикаментозной терапии существует группа пациентов, у которых ее усиление становится невозможным или неэффективным. В нашей работе мы оценили целесообразность применения местных инъекций у таких пациентов как с точки зрения воздействия на лабораторные маркеры минерального обмена, так и в отношении выживаемости. Нами получена информация о более высокой эффективности местных инъекций препаратов активной формы витамина D при лечении вторичного гиперпаратиреоза в случае развития устойчивости к проводимой медикаментозной терапии. В случае выявления одной или двух увеличенных паращитовидных желез, доступных для пункции под контролем УЗИ, выполнение курсов местных инъекций может увеличивать чувствительность к проводимой

терапии, приводя к положительной динамике уровня ПТГ и фосфатов, и в конечном счете, к улучшению выживаемости пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках текущей клинической практики применение местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем УЗИ при рефрактерном вторичном гиперпаратиреозе приводит к улучшению контроля лабораторных маркеров вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ и фосфатов) и значимому улучшению выживаемости.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tentori F, Wang M, Bieber BA 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. doi: 10.2215/CJN.12941213. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25516917.
2. Dan Li, Leping Shao, Haiyan Zhou, Wei Jiang, Wei Zhang, Yan Xu. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine.* February 2013; 43; 1: 68–77. doi: 10.1007/s12020-012-9711-2. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22669774.
3. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nosuli K et al. ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Apr; 26 (4): 1327–1339. doi: 10.1093/ndt/gfq725. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21148030.
4. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, Giachelli CM. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012; 82: 1261–1270. doi: 10.1038/ki.2012.322. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932118.
5. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1509–1519. doi: 10.1681/ASN.2007080902. Epub 2008 Apr 30. PMID: 18448587.
6. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, D'Haese PC. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015 Apr; 87 (4): 846–856. doi: 10.1038/ki.2014.349. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25337774.
7. Shiizaki KI, Negi S, Hatamura I, Sakaguchi T, Saji F, Kunimoto K et al. Biochemical and cellular effects of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan; 16 (1): 97–108. PMID: 15574509.

8. Tanaka RI, Kakuta TI, Koiwa F2, Fukagawa M3, Saito A. Long-term prognosis of parathyroid function in chronic dialysis patients after PEIT-a single-centre trial. *NDT Plus*. 2008 Aug; 1(Suppl 3): iii29–iii34. doi: 10.1093/ndtplus/sfn084. PMID: 25983970.
9. Matsushita H. Different responses between the upper and the lower parathyroid gland in a state of secondary hyperfunction. A study on chronic renal failure by morphometry and nuclear DNA analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989; 414 (4): 331–337. PMID: 2496521.
10. Kilpatrick RD, Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Goodman WG, Rothman KJ. The association of vitamin D use with hypercalcemia and hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a case-crossover study. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011 Sep; 20 (9): 914–921. doi: 10.1002/pds.2183. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21735509.
11. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27; 367 (26): 2482–2494. doi: 10.1056/NEJMoa1205624. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23121374.
12. Fukagawa M, Fukuma S, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Akizawa T et al. Prescription patterns and mineral metabolism abnormalities in the cinacalcet era: results from the MBD-5D study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Sep; 7 (9): 1473–1480. PMID: 22822017.
13. Шутлов ЕВ, Лашутин СВ, Люсов ВС, Рябинская ГВ, Горелова ЕА, Леванковская ЕИ. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D. *Клиническая нефрология*. 2011; 5: 41–46. Shutov EV, Lashutin SV, Lyusov VS, Ryabinskaya GV, Gorelova EA, Levankovskaya EI. Novye vozmozhnosti v lechenii vtorichnogo giperparatireoza u bol'nyh na programmnom gemodialize pri kombinirovannoj terapii cinakal'cetom i malymi dozami aktivnogo metabolita vitamina D. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011; 5: 41–46.
14. Koiwa FI, Kakuta T, Tanaka R, Yumita S. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb; 22 (2): 522–528. PMID: 17127701.
15. Shiizaki K, Negi Sh, Hatamura I, Tatsuta K, Shibata M, Shimada S et al. Direct vitamin D injection induces apoptosis of parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006; 70: S12–S15. PMID: 16810304.
16. Герасимчук Р, Земченков А, Кондаков С, Медведева Е. Малоинвазивный метод коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Врач*. 2009; 11: 15–22. Gerasimchuk R, Zemchenkov A, Kondakov S, Medvedeva E. Miniinvasive technique in the correction of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Vrach*. 2009; 11: 15–22 [English abstract].
17. Полухина ЕВ, Езерский ДВ. Использование чрескожного введения этанола под контролем ультразвука в лечении вторичного гиперпаратиреоза. *Диагностическая интервенционная радиология*. 2015; 9 (1): 11–19. Poluhina EV, Ezerskii DV. Ispol'zovanie chreskozhnogo vvedeniia e'tanola pod kontrol'em ul'trazvuka v lechenii vtorichnogo giperparatireoza. *Diagnosticheskaja interventcionnaja radiologija*. 2015; 9 (1): 11–19.
18. Герасимчук РП, Кондаков СБ, Земченков АЮ. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (1): 58–66. Gerasimchuk RP, Kondakov SB, Zemchenkov AYU. The correction of secondary hyperthyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. *Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (1): 58–66 [English abstract].
19. Iwamoto N, Sato N, Nishida M et al. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol*. 2012; 25 (5): 755–763. doi: 10.5301/jn.5000056. PMID: 22135031.
20. Ma TL, Hung PH, Jong IC, Hiao CY, Hsu YH, Chiang PC et al. Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Biomed Res. Int*. 2015; 639587. doi: 10.1155/2015/639587. PMID: 26064934.
21. Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2012; 214 (4): 400–407. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046. PMID: 22463880.

Статья поступила в редакцию 08.02.2016 г.  
The article was submitted to the journal on 08.02.2016