

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.61-036.2-06:616.447-008.61-08

Н. А. Самохвалова¹, Н. А. Майстренко², П. Н. Ромашенко²

ПРОГРАММНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹ Ленинградская областная клиническая больница (главврач — проф. В. М. Тришин);
² кафедра факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова (зав. — академик РАМН проф. Н. А. Майстренко)
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, паратиреоидэктомия

Введение. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — это состояние, сопровождающееся гиперплазией клеток околощитовидных желез (ОЩЖ) и повышенным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ), возникающее на фоне предшествующей патологии, в частности при хронической болезни почек (ХБП) [5–7].

Прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов при ХБП вызывает нарушение всех звеньев регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Три основных фактора патогенеза у больного с ХБП — гиперфосфатемия, гипокальциемия и снижение количества кальцитриола запускают сложный механизм развития ВГПТ [1, 4].

Это заболевание является одним из наиболее распространенных вариантов нарушений минерального и костного обмена при ХБП. Последствия выраженного ВГПТ включают поражение костной системы по типу высокообменного заболевания кости, различные проявления внекостной кальцификации (прежде всего сосудистой), неврологические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы, изменения системы кроветворения и иммунологического статуса [3]. При тяжелом ВГПТ или трансфор-

мации его в третичный (т. е. образования аденом ОЩЖ, сопровождающееся автономным неконтролируемым синтезом ПТГ) консервативная терапия становится неэффективной, и единственным видом лечения у таких пациентов является паратиреоидэктомия [8].

Цель работы — проследить закономерности течения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек III–IV стадии на всех этапах заместительной почечной терапии.

Материал и методы. Основу исследования составили 616 пациентов в период наблюдения с 2009 по 2011 г., которые были разделены на 3 группы: 1) больные с ХБП III–IV стадии (n=200); 2) пациенты, получавшие заместительную почечную терапию в отделениях гемодиализа Ленинградской областной клинической больницы (n=300); 3) наблюдаемые после трансплантации донорской почки (n=116). В исследование были включены пациенты, срок диализного лечения которых не превышал 5 лет к 2012 г., так как после этого срока значительно увеличивалась степень и выраженность развития ВГПТ в популяции диализных больных. Пациентов, соглашавшихся на трансплантацию донорской почки, обычно оперировали в ближайшие 5 лет после начала диализа.

Гемодиализ проводили на аппаратах «искусственная почка» фирм «Fresenius», «Gambro» с применением бикарбонатного диализирующего раствора и системы очистки воды методом реверсивного осмоса фирмы «Gambro». Режим гемодиализа у всех больных — трехразовый, минимум 12 ч в неделю, диализ адекватный. Использовались капиллярные диализаторы мембранного типа с синтетической мембраной

Сведения об авторах:

Самохвалова Наталья Анатольевна (e-mail: sna69@mail.ru),
Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49;

Майстренко Николай Анатольевич (e-mail: nik.m.47@mail.ru), Ромашенко Павел Николаевич (e-mail: romashchenko@rambler.ru),
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

(фирмы «Gambro») площадью 1,4; 1,7 и 2,1 м². Содержание кальция в диализате составляло 1,5 ммоль/л.

Клиническое обследование больных проводили ежемесячно. У всех больных 1 раз в месяц измеряли концентрацию общего и ионизированного кальция, неорганического фосфата и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Определение названных показателей производили автоматическим биохимическим анализатором «Hitachi 912». Нормой считали показатель щелочной фосфатазы до 270 ед., фосфора — 0,8–1,48 ммоль/л, кальция общего — 2,15–2,55 ммоль/л и кальция ионизированного — 1–1,3 ммоль/л.

Определение ПТГ в сыворотке крови проводили 1 раз в 3 мес. Уровень ПТГ оценивали по интактной молекуле методом иммуноферментного анализа на приборе «Immulite» (норма 15–65 пг/мл). Диагностика ВГПТ основывалась на определении уровня интактного ПТГ: более 150 пг/мл на фоне ХБП III–IV стадии и более 300 пг/мл на фоне ХБП V стадии. Рентгенографию костей у всех больных выполняли не реже одного раза в год. Изучали изменение костей кисти, тазобедренного сустава и поясничных позвонков. Использовали рентгеновские аппараты «Diagnost 56» («Philips») и «Prestilics» («General Electric»).

Всем больным в начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом измеряли минеральную плотность костей (МПК), потерю костной ткани ежегодно оценивали методом денситометрии с использованием двойной рентгеновской абсорбциометрии (аппарат «QDR-4500 Elite» фирмы «Hologic», USA). Оценивали МПК поясничного отдела L₁–L₄, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностику остеопороза проводили на основании Т-критерия: нормой считали значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD; отклонения от –1 SD до 2,5 SD расценивали как остеопению; отклонение более – 2,5 SD считали остеопорозом.

Топическую диагностику ОЩЖ осуществляли с помощью ультразвукового исследования аппаратом «Siemens Sonoline G60S» с линейным датчиком 7,5 МГц и методом радиоизотопной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-MIBI (технетрил). Выявление ОЩЖ размером более 1 см при сонографии свидетельствовало о переходе гиперплазии в аденоматоз. С целью уточнения расположения и определения количества гиперплазированных или аденоматозных ОЩЖ пациентам с тяжелым ВГПТ проводили дооперационную сцинтиграфию с ^{99m}Tc-MIBI.

Для подтверждения гиперплазии или аденомы ОЩЖ проводилось гистологическое исследование удаленных препаратов в Ленинградском областном патологоанатомическом бюро. Статистическая обработка данных была проведена с использованием стандартного пакета статистических программ («Statistika 6.0»).

Показаниями для паратиреоидэктомии (ПТЭ) считали: 1) потерю костной ткани по результатам денситометрии до 10–12% за год или суммарно более 30%; 2) уровень ПТГ более 1000 пг/мл; 3) неэффективность консервативной терапии на показатели минерального обмена в течение 1 года; 4) невозможность продолжения консервативной терапии из-за стойкой гиперкальциемии и гиперфосфатемии [2].

Результаты и обсуждение. Признаки нарушения минерального обмена в виде ВГПТ выявлены у всех больных с ХБП III–IV стадии в разной степени выраженности: 1) легкой степени — у 82 (41%) пациентов (повышение уровня ПТГ в 2–3 раза от нормы); 2) средней степени — у 54 (27%) (повышение уровня ПТГ в 3–5 раз); 3) тяжелой степени — у 64 (32%) (уровень ПТГ превышал норму в 5 раз и более) (табл. 1).

Установлено, что степень выраженности ВГПТ у пациентов была тем выше, чем выше были показатели азотемии. В связи с этим 4 (6,25%) больным с тяжелой степенью ВГПТ на додиализном этапе наблюдения и лечения была произведена ПТЭ в связи с трансформацией вторичного гиперпаратиреоза в третичный. Такие нарушения минерального обмена, носящие по истине тотальный характер, объясняются тем, что пациенты с ХБП III–IV стадии имеют все причины развития ВГПТ: гиперфосфатемию, гипокальциемию, недостаток активного витамина D. Консервативная терапия, направленная на коррекцию этих факторов патогенеза, практически отсутствует. Уровень фосфора в крови у обследованных больных оказался значительно повышенным вследствие нарушения выведения его почками и продолжением поступления с пищей, что сразу делает невозможным терапию как активными метаболитами витамина D, так и активаторами их рецепторов. Низкий уровень кальция, вследствие плохой всасываемости кальция в кишечнике «уремической» слизистой оболочки и как антагонизм к высокому уровню фосфора крови, исключает возможность применения современного препарата из группы кальцимиметиков. В арсенале лечения остаются только кальцисодержащие препараты фосфатсвязывающего действия, а также, что немаловажно, более раннее начало ЗПТ. Следует

Таблица 1

Показатели минерального обмена (M±m) при ВГПТ у больных с хронической болезнью почек III–IV стадии (n=200)

Степень тяжести ВГПТ	ПТГ (норма до 150 пг/мл)	Кальций (норма 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор (норма 0,8–1,48 ммоль/л)	ЩФ (норма до 270 ед./л)
Легкая, n=82 (41%)	167,3±11,4	2,2±0,2	1,6±0,2	136±14
Средняя, n=54 (27%)	484,2±21,3	2,0±0,2	1,9±0,2	214±18
Тяжелая, n=64 (32%)	896,5±32,8	1,9±0,3	2,3±0,1	370±23

Показатели минерального обмена ($M \pm m$) при ВГПТ на фоне заместительной почечной терапии гемодиализом у больных с хронической болезнью почек V стадии ($n=168$)

Степень тяжести ВГПТ	ПТГ (норма до 300 пг/мл)	Кальций (норма 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор (норма 0,8–1,48 ммоль/л)	ЩФ (норма до 270 ед./л)
Легкая, n=80 (47,6%)	275,8±18,6	2,3±0,2	1,9±0,3	270±18
Средняя, n=46 (27,4%)	764,2±22,7	2,4±0,3	2,2±0,3	312±15
Тяжелая, n=42 (25,0%)	1065,9±36,3	2,6±0,1	2,7±0,2	487±31

Показатели минерального обмена ($M \pm m$) при тяжелом ВГПТ у больных с хронической болезнью почек V стадии после трансплантации почки (n=2)

ПТГ (норма до 70 пг/мл)	Кальций (норма 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор (норма 0,8–1,48 ммоль/л)	ЩФ (норма до 270 ед./л)
1521,9±24,2	2,5±0,1	1,7±0,2	561±12

Особую группу составили 28 пациентов, у которых после отторжения трансплантата и возобновления лечения диализом развился рецидив ВГПТ. Причем степень выраженности ВГПТ у этих больных оказалась тяжелой. Очевидно, это было обусловлено медленным отторжением трансплантата в течение 2–3 лет до возобновления диализа, что и привело к очень быстрому прогрессированию ВГПТ. Высокий уровень ПТГ более 1000 пг/мл и отсутствие результата консервативной терапии на показатели минерального обмена в течение года явились показанием к выполнению ПТЭ у 7 (25 %) больных (табл. 4).

Показатели минерального обмена ($M \pm m$) при ВГПТ с рецидивом хронической почечной недостаточности и возобновлении заместительной почечной терапии гемодиализом ($n=28$)

Степень тяжести ВГПТ	ПТГ (норма для ХБП ВД стадии до 300 пг/мл)	Кальций (норма 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор (норма 0,8–1,48 ммоль/л)	ЩФ (норма до 270 ед./л)
Легкая, n=10 (35,7%)	318,8±19,6	2,4±0,1	2,1±0,3	189±11
Средняя, n=11 (39,3%)	689,1±28,2	2,3±0,3	2,3±0,2	226±12
Тяжелая, n=7 (25,0%)	1811,1±41,0	2,5±0,1	2,7±0,2	665±21

Выводы. 1. Все пациенты с ХБП III–IV стадии имеют признаки нарушения минерального обмена разной степени выраженности, которые не устранить только консервативным лечением.

2. Проведение заместительной почечной терапии диализом не позволяет разрешить вторичный гиперпаратиреоз у 56 % больных, который у 25 % пациентов характеризуется тяжелым течением с повышением уровня ПТГ более 1000 пг/мл и требует паратиреоидэктомии у каждого второго пациента.

3. Выполнение удачной трансплантации почки с нормализацией почечной функции устраняет все звенья патогенеза развития ВГПТ и приводит к нормализации показателей минерального обмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В. М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки // Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 62–75.
2. Самохвалова Н. А. Паратиреоидэктомия как метод профилактики деструкции костей у больных вторичным гиперпаратиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 19 с.
3. Clark O. Handbook of surgical endocrinology. 1999. Chapter 49. P. 394–433.
4. Demay M. B., Kiernan M. S., Deluca H. F. et al. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 8097–8101.
5. Drueke T. B. A clinical approach to the uraemic patient with extraskeletal calcifications // Nephrol. Dial. Transplant. 1996. Vol. 11. P. 37–42.
6. Fukagawa M. Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. № 2. P. 316–319.
7. Ritz E., Stefanski A., Rambašek M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome // Am. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 26. Pt. 5. P. 808–813.
8. Yatsuka H., Tominaga Y. Regulatory Subunit in Nodular Hyperplasia of Parathyroid in Patients with Chronic Renal Failure // Materials from conference of endocrinologist. Hongkong, 2006. P. 39.

Поступила в редакцию 12.10.2012 г.

N. A. Samohvalova¹, N. A. Maystrenko²,
P. N. Romashchenko²

PROGRAMMED APPROACH TO THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC RENAL DISEASE

¹ Leningrad regional clinical hospital, ² Kirov Military Medical Academy I, Saint-Petersburg

Prevalence and course of secondary hyperparathyroidism were studied in 616 patients with chronic renal disease. Disorders of mineral metabolism, which develop when person has chronic renal disease, appear at the early stage of the disease. They practically cannot be corrected on predialytic stage of treatment and lead to the development of parathyroid adenoma in patients with substitutive renal therapy by hemodialysis, that requires surgical treatment. Disorders of mineral metabolism regress after successful transplantation of the kidney practically in all cases.

Key words: chronic renal disease, secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroidectomy