

Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы

Р.П. Герасимчук^{1,2}, С.Б. Кондаков¹, А.Ю. Земченков^{1,2,3}

¹ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

The correction of secondary hyperthyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands

R.P. Gerasimchuk^{1,2}, S.B. Kondakov¹, A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, Liteiny pr., 56, 191104, St.-Petersburg, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-West State medical university, Kirochnaya str., 41, 191015, St.-Petersburg, Russian Federation

³ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, Lev Tolstoy str., 6-8, 197022, St.-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, малоинвазивные вмешательства; активаторы рецепторов витамина D; паращитовидные железы

Цель работы: продемонстрировать эффективность коррекции вторичного гиперпаратиреоза малоинвазивным методом и определить оптимальные условия его применения.

Методы: 37 пациентам с ХБП 5 ст., получающим заместительную терапию функции почек диализом (16 – ГД, 21 – ПАПА), с проявлениями вторичного гиперпаратиреоза, не поддающегося медикаментозной терапии, выполнено 46 серий местных инъекций парикальцитола в паращитовидные железы под контролем УЗИ на фоне стабильной терапии вторичного гиперпаратиреоза.

Результаты: В результате вмешательств отмечалось статистически значимое снижение уровня ПТГ в среднем на 22,7% (190 пг/мл, 95% ДИ – 87÷293, $p=0,001$). Были выявлены значимые различия трендов уровней ПТГ до и после вмешательства за 6 и за 12 месяцев. При контрольном УЗИ через 6 месяцев после выполнения местных инъекций в паращитовидные железы определялось значимое уменьшение максимального линейного размера (в среднем на 17,1%) и тенденция к снижению расчетного объема железы (в среднем на 12,5%). При проведении регрессионного анализа выявлена статистически значимая зависимость изменения объема железы после вмешательства от ее размера до вмешательства в модели квадратичной регрессии. Наибольшее уменьшение объема отмечалось при исходном расчетном объеме железы от 0,2 до 0,5 см³. При расчетном объеме железы менее 0,1 см³ уменьшения железы в объеме не происходило. Различий в динамике уровня ПТГ в зависимости от исходного расчетного объема железы не выявлено.

Выводы: Повторные инъекции витамина D в паращитовидные железы под УЗИ-контролем при размерах желез 0,2-0,5 см³ и при уровне паратгормона менее 1000 пг/мл могут в сочетании с медикаментозной терапией обеспечить контроль вторичного гиперпаратиреоза.

Адрес для переписки: Герасимчук Роман Павлович

Телефон: +7 (812) 275-73-28 E-mail: romger@rambler.ru

Aim: The study was performed to show the efficiency of local vitamin D3 injection in parathyroid glands in management of secondary hyperparathyroidism and to reveal optimal conditions for this treatment.

Results: Forty-six series of local injection of paricalcitol in the parathyroid gland under ultrasound guidance were performed in 37 patients with CKD 5D, receiving renal replacement therapy (16 – HD, 21 – CAPD) with manifestations of secondary hyperparathyroidism resistant to conservative therapy. As a result of the interventions a statistically significant reduction in PTH levels by 22.7% (190 pg/ml, 95% CI – 87 ÷ 293, $p=0.001$) was achieved. A significant difference in the trends of PTH before and after the intervention during 6 and 12 months was observed. A significant reduction of the maximal linear dimension (in average by 17.1%) and a downward trend in the estimated volume (in average by 12.5%) were revealed in 6 months after the injections. Regression analysis showed a statistically significant dependence of the gland volume changes upon the calculated gland volume before the intervention in the quadratic regression model. The most significant decrease in the volume was noted at the baseline calculated gland volume from 0.2 to 0.5 cm³. No gland volume reduction was found if the calculated volume was less than 0.1 cm³. The magnitude of the PTH level changes did not depend on the baseline calculated parathyroid gland volume.

Conclusion: Repeated vitamin D injections in parathyroid glands under ultrasound control can be efficient treatment additional to medicamentous therapy when the glands size is in range 0.2-0.5 cm³ and the PTH level is lower 1000 pg/ml.

Key words: secondary hyperparathyroidism, low invasive intervention, vitamin D receptor activator

Введение

В последние десятилетия произошли существенные перемены в нашем понимании механизмов развития вторичного гиперпаратиреоза, сформировался взгляд на него как на один из компонентов минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек с проявлениями в виде нарушений лабораторных показателей, костной патологии и внекостной (сосудистой) кальцификации, изменился арсенал медикаментозных средств, было проведено значительное количество исследований в поисках оптимальных вариантов лечения [3]. Но, несмотря на все успехи, проблема лечения вторичного гиперпаратиреоза остается актуальной во всем мире и особенно в России, в которой распространенность этого осложнения ХБП по предварительным оценкам является одной из наиболее высоких в мире [1, 4, 13]. Существует ряд объективных причин сложности контроля вторичного гиперпаратиреоза. Одной из них является бессимптомное течение ранних стадий хронической болезни почек (ХБП), на которых начинаются первые компенсаторные изменения минерального обмена, направленные на усиление выведения фосфатов и приводящие к развитию вторичного гиперпаратиреоза. При медленном прогрессировании ХБП длительная гиперфункция паращитовидных желез может приводить к развитию их значимых необратимых изменений еще до попадания пациента в поле зрения нефрологов. С другой стороны, при распространенных вариантах и режимах диализной терапии в большинстве случаев сохраняется положительный баланс по фосфору, приводящий к прогрессирующей гиперпродукции фосфатурических гормонов, одним из которых является паратиреоидный гормон (ПТГ). Длительная

стимуляция повышенной продукции ПТГ приводит к изначально компенсаторным изменениям в виде гипертрофии, а затем диффузно-очаговой гиперплазии и аденоматозной трансформации с неконтролируемым ростом и продукцией ПТГ. По мере прогрессирования пролиферативных изменений отмечается значимое уменьшение плотности рецепторов к кальцию и витамину D. Поскольку все известные варианты эффективной терапии вторичного гиперпаратиреоза связаны с воздействием на эти рецепторы, то уменьшение их плотности является одной из основных причин снижения чувствительности к проводимой терапии. При развитии множественной узловой гиперплазии медикаментозная терапия становится неэффективной.

Связь изменений размеров желез с морфологическими изменениями в железе

В работах японских авторов было показано, что вариант гипертрофии тесно связан с размерами железы по данным УЗИ и характером кровотока в ней по результатам доплерографии, что может оказать существенную помощь в прогнозировании варианта изменений в железе. Так, масса железы более 500 мг (объем >0,5 см³) согласуется с очень высокой вероятностью (~90%) необратимой узловой гиперплазии; при массе железы 200-500 мг (объем от 0,2 до 0,5 см³) вероятность узловой гиперплазии по данным гистологических исследований приближается к 50%; и лишь при массе железы менее 200 мг отмечается существенное преобладание ранних обратимых пролиферативных изменений [20]. Выраженный периферический кровоток и распространенные проявления кровотока по данным доплерографии с высокой вероятностью свидетельствуют в пользу необратимой узловой гиперплазии [17].

Асимметрия изменений в паращитовидных железах

В организме одновременно функционирует несколько паращитовидных желез и процессы секреции ПТГ и пролиферации происходят в них неравномерно. Асимметрию гиперплазии паращитовидных желез в поздней стадии часто видят хирурги в ходе паратиреоидэктомии, когда определяется значимая разница в размерах удаляемых желез. Асимметрия изменений в железах также имеет место и в более ранних стадиях гиперпаратиреоза. По данным ряда авторов при визуализирующих исследованиях паращитовидных желез одна железа выявляется приблизительно в 20% случаев обследования по поводу выраженного вторичного гиперпаратиреоза, а частота выявления одной или двух увеличенных паращитовидных желез составляет более половины случаев [15].

Устойчивость вторичного гиперпаратиреоза к медикаментозной терапии при асимметричных изменениях в железах может преимущественно определяться необратимыми изменениями в одной из желез, при том, что остальные железы потенциально восприимчивы к терапии. В таких случаях применение малоинвазивных манипуляций с воздействием на эту железу может приводить к восстановлению чувствительности к терапии и дать возможность избежать оперативного лечения.

На сегодняшний день описано несколько разновидностей таких вмешательств: местные инъекции этанола и активаторов рецепторов витамина D под контролем УЗИ, локальная термодеструкция, селективная эндоскопическая паратиреоидэктомия [12, 16]. Наиболее изученными, простыми и безопасными в применении являются местные инъекции в паращитовидные железы под контролем УЗИ.

Местные инъекции этанола

Начиная с 1985 года [10], в литературе появились описания применения местных инъекций этанола в качестве альтернативы паратиреоидэктомии в некоторых случаях неконтролируемого гиперпаратиреоза. Наибольшее внимание к данному варианту терапии уделялось в Японии с 1990-х, где даже обозначалась национальная стратегия по их применению. Местные инъекции применялись как в относительно ранних стадиях с визуализируемыми железами, доступными для пункции, так и при рецидиве гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии с доступной локализацией оставшейся железы. Склерозирование доступных для пункции желез этанолом приводило к снижению уровня ПТГ, и в значимом количестве случаев серии повторных инъекций позволяли длительно удерживать ПТГ в целевом диапазоне.

Отрицательным моментом местных инъекций этанола является риск повреждения возвратного гортанного нерва, часто располагающегося в непосредственной близости от паращитовидных желез, вследствие деструкции прилежащих к железе тканей. При его двустороннем повреждении может развиться потеря голоса, нарушение глотания.

Местные инъекции активаторов рецепторов витамина D

Вторым вариантом местных инъекций является введение в паращитовидные железы концентрированных препаратов активной формы витамина D. Механизм действия этого метода был описан группой японских авторов, изучавших влияние местных инъекций максакальцитола в паращитовидные железы экспериментальных животных в сравнении с плацебо [21]. В ней было выявлено выраженное увеличение экспрессии иРНК ПТГ, рецепторов к витамину D и кальциевых рецепторов, увеличение плотности рецепторов по данным иммуногистохимического исследования, стимуляция апоптоза в ответ на местное введение максакальцитола. Эффект зависел от концентрации вводимого препарата. При этом увеличение плотности рецепторов к витамину D и кальцию отмечалось уже после первой инъекции, а выраженность проявлений апоптоза значительно возрастала после повторных инъекций. В последующих исследованиях индукция апоптоза со снижением уровня ПТГ и уменьшением размеров паращитовидных желез при местных инъекциях максакальцитола была подтверждена у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих терапию гемодиализом [22]. Положительным моментом такого варианта вмешательства является выраженное снижение риска повреждения возвратного нерва при проникновении вводимого препарата из железы в окружающие ткани. Отрицательные стороны: необходимость выполнения большего количества инъекций и меньшая эффективность в далеко зашедших стадиях гиперплазии, когда изначальная плотность рецепторов крайне низка.

Критерии отбора

Оценки результатов применения местных инъекций, преимущественно этанола, в паращитовидные железы существенно варьировали в разных исследованиях. Важным направлением было выявление критериев отбора пациентов. Основными факторами, влияющими на результаты вмешательств, в большинстве исследований являлись количество желез, выявленных при визуализирующих исследованиях, количество выявленных желез объемом более 0,5 см³ и уровень ПТГ перед проведением инъекций. Наилучшие результаты местных инъекций этанола в отношении эффективности и риска рецидива

были при выявлении одной или двух паращитовидных желез, когда объем не более чем одной железы превышал $0,5 \text{ см}^3$ [17, 19]. А наибольшее относительное снижение уровней ПТГ, Са и Р отмечалось при большем общем объеме выявленных желез и более высоких цифрах ПТГ до вмешательства [8], что, возможно, было связано с выраженностью асимметрии изменений в железах и большей точностью попадания во время манипуляций.

На основании изложенных закономерностей были созданы рекомендации по применению местных инъекций в паращитовидные железы с целью коррекции вторичного гиперпаратиреоза, которые предлагали данные манипуляции при неконтролируемом медикаментозно гиперпаратиреозе и визуализируемых УЗИ паращитовидных железах объемом более $0,5 \text{ см}^3$ [18]. Рекомендованный размер желез для вмешательства в этом случае определяется соображениями удобства пункции железы, уменьшения риска повреждения возвратного гортанного нерва и потенциальным эффектом снижения уровней ПТГ, кальция (Са) и фосфатов (Р) в сыворотке крови при манипуляциях на железах большего объема. Но, безусловно, в таком подходе есть и слабые стороны. Как уже упоминалось, при объеме железы от $0,2$ до $0,5 \text{ см}^3$ в 50% случаев при гистологическом исследовании определяется выраженная узловая гиперплазия. В таком случае, откладывая вмешательство, мы продлеваем длительность нахождения организма в условиях некорригированного гиперпаратиреоза, время прогрессирования изменений во всех железах и увеличиваем риск отсутствия ответа на малоинвазивную терапию в последующем. А выраженные изменения Са и Р после инъекций в железы большего размера могут говорить о тяжести течения гиперпаратиреоза, вовлеченности костной ткани и мало согласуются с положительными отдаленными результатами манипуляций. Так, в хорошо известной работе бразильских авторов не удавалось контролировать выраженный вторичный гиперпаратиреоз как местными инъекциями активаторов рецепторов витамина D, так и этанола, в связи, как считали авторы, с исключением пациентов с объемом желез менее $0,5 \text{ см}^3$ и, соответственно, выраженностью пролиферативных изменений в железах [5].

В своей работе мы планировали изучить возможность применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы при неконтролируемом вторичном гиперпаратиреозе и объеме желез менее $0,5 \text{ см}^3$. Риск повреждения возвратного гортанного нерва при таких манипуляциях значимо не возрастает, но потенциально может возрасти вероятность ответа на терапию, как в связи с меньшей общей выраженностью процесса, так и с относительно большей плотностью рецепторов к витамину D в железе, в которую выполняются инъекции.

Материалы и методы

Для выполнения местных инъекций отбирались пациенты с ХБП 5А стадии, получающие заместительную терапию функции почек гемо- или перитонеальным диализом с проявлениями умеренного прогрессирующего вторичного гиперпаратиреоза (ПТГ более 400 пкг/мл), устойчивого к проводимой терапии. Минимальной адекватной терапией для принятия решения о выполнении инъекций при применении препаратов активной формы витамина D считалась доза альфакальцидола $2,25 \text{ мкг/нед.}$ (что соответствует 10 мкг/нед. для парикальцитолола), при применении цинакальцета – доза 30 мкг в сутки и более в сочетании с препаратами активной формы витамина D или без них. До принятия решения об инвазивной терапии проводились визуализирующие исследования паращитовидных желез – УЗИ и двухэтапная сцинтиграфия. При УЗИ оценивались количество, линейные размеры, расчетный объем желез и данные о выраженности кровотока в железах по результатам доплерографии. При двухэтапной сцинтиграфии исключались гиперфункционирующие железы атипичной локализации и оценивались соответствие локализации данным УЗИ и функциональная активность выявленных желез по выраженности и длительности накопления технитрила.

Проведение местных инъекций считалось целесообразным при выявлении с помощью УЗИ не более двух паращитовидных желез, доступных для пункции. Наиболее частыми причинами ограничения доступности для пункции выявленных желез были: расположение крупных сосудов над железой и глубокое расположение железы при малых размерах. В случае выполнения инъекций проводился курс из 5 введений препарата с интервалами в 2-4 дня в объеме до 70% расчетного объема железы по формуле объема эллипсоида ($a \times b \times c \times 3,14/6$) на момент инъекции. При гантелеобразной форме железы она условно делилась на эллипсы, для которых отдельно выполнялись расчет объема и инъекции.

Первичное УЗИ и местные инъекции под контролем УЗИ выполнялись на аппарате Siemens Sonoline G50 с использованием режима цветной доплерографии. Инъекции выполнялись с использованием игл 22G и шприцев объемом 1 и 2 мл с ценой деления $0,1 \text{ мл}$ и менее. Контроль положения иглы во время проводки и введения препарата осуществлялся по эхо-сигналу иглы и смещаемых тканей. Правильность введения контролировалась по динамике эхо-картины, в том числе, по отсутствию данных о кровотоке в железе после инъекции. Места для повторных инъекций выбирались по данным динамики эхо-данных (зоны наименьшей эхогенности) и данных доплерографии (зоны с определяемым кровотоком).

Серии местных инъекций с целью коррекции неконтролируемого вторичного гиперпаратиреоза

за были выполнены 37 пациентам с ХБП 5 ст., получающим заместительную терапию функции почек диализом (16 – ГД, 21 – ПАПА), у которых было получено информированное согласие на проведение вмешательства. Возраст пациентов на момент выполнения первого вмешательства составил 43 ± 14 лет, длительность заместительной терапии – 40 ± 29 месяцев. Среди пациентов преобладали женщины (73%). Основной причиной заболевания, приведшей к развитию ХБП, у 28 пациентов был хронический гломерулонефрит (76%), у четверых – сахарный диабет, у троих – хронический пиелонефрит, по одному пациенту страдали ревматоидным артритом и хроническим интерстициальным нефритом. На момент выполнения первого вмешательства у всех пациентов анемия была скорректирована (гемоглобин – 116 ± 15 г/л), диализ был адекватен (КТ/V у пациентов на ГД – $1,7 \pm 0,2$, на ПА – $2,3 \pm 0,5$). После получения информированного согласия пациентам было выполнено 46 серий местных инъекций парикальцитола (Земплар, 5 мкг/мл) в паращитовидные железы под контролем УЗИ. В 16 случаях в рамках серии выполнялись инъекции в две железы. У 11 пациентов выполнялись повторные серии инъекций в связи с недостаточным эффектом с учетом данных повторных визуализирующих исследований (Таблица 1). Терапия вторичного гиперпаратиреоза на начало вмешательств представлена в Таблице 2. Большинство пациентов получали альфакальцидол в средней дозе 2,76 мкг/нед. У 7 пациентов проводилась комбинированная терапия цинакальцетом и малыми дозами альфакальцидола.

С целью оценки эффективности местных инъекций в течение года после их выполнения оценивалась динамика основных лабораторных показателей минерального обмена: ПТГ, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ). Динамика размеров паращитовидных желез оценивалась в среднем через 6 месяцев после выполнения манипуляции.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета SPSS. С помощью t критерия для парных выборок оценивалась достоверность различий значений показателей минерального обмена до и после местных инъекций в паращитовидные железы, трендов показателей (за 6 и 12 месяцев) до и после проведения вмешательства, линейных размеров и объемов желез, подвергнутых инъекциям, в случаях, если распределение показателя не отличалось от нормального. В иных случаях использовался тест Манна-Уитни для независимых

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, жен.	27 (73%)
Возраст, лет	43 ± 14
Длительность заместительной терапии, месяцев	40 ± 29
Вид заместительной терапии, ГД/ПА	16/27

Таблица 2

Терапия вторичного гиперпаратиреоза на момент начала местных инъекций

Препарат	Количество пациентов	Доля пациентов, %	средняя доза
альфакальцидол	35	95%	2,76 мкг/нед.
парикальцитол	2	5%	14,25 мкг/нед.
цинакальцет	7	19%	30 мкг/сут

выборок и тест Уилкоксона для парных выборок. Также изучалась зависимость динамики лабораторных показателей и размеров желез от исходного объема желез с применением линейной и квадратичной регрессии. Тренды показателей рассчитывались для каждого случая по всем доступным данным за избранный период (6 или 12 месяцев) в моделях линейной регрессии.

Результаты

Влияние инъекций на уровни показателей минерального обмена и динамику размера желез

В результате вмешательств отмечалось статистически значимое снижение уровня ПТГ (Таблица 3) в среднем на 22,7% (190 пкг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ) – $87 \div 293$, $p=0,001$). Были выявлены значимые различия трендов уровней ПТГ до и после вмешательства как за период в 6, так и в 12 месяцев (Таблица 4). Если до вмешательства в среднем отмечалась динамика нарастания ПТГ, то после проведения местных инъекций как через 6, так и через 12 месяцев уровень ПТГ в среднем снижался. При оценке динамики фосфатов значимых различий уровней фосфатов до и после инъекций выявлено не было, но отмечались статистически значимые различия трендов уровней фосфатов до и после вмешательства за 6 и 12 месяцев. Как и для ПТГ, после вмешательства тенденция снижения фосфатов сохранялась в течение года после выполнения инъекции, в то время как до вмешательства имелась незначительная тенденция к нарастанию уровня фосфатов в динамике. Значимых изменений уровней кальция и щелочной фосфатазы и их трендов в ответ на вмешательство не выявлено.

Таблица 3

Значения основных лабораторных показателей минерального обмена до и после проведения серии местных инъекций в паращитовидные железы с оценкой различий

Показатель	До инъекций	После инъекций	Парные разности (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
ПТГ, пкг/мл*	829 (634÷1042)	549 (427÷807)	190±330 (87; 293)	3,73	0,001
Ca, ммоль/л	2,29±0,15	2,32±0,17	0,03±0,14 (-0,01; 0,07)	1,43	0,16
P, ммоль/л	1,89±0,41	1,89±0,47	0,002±0,32 (-0,10; 0,10)	0,03	0,98
ЩФ, мккат/л	1,62±0,57	1,60±0,78	-0,03±0,44 (-0,18; 0,13)	-0,33	0,74

* – медиана (интерквартильный размах)
95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 4

Сравнение трендов основных лабораторных показателей минерального обмена до и после проведения серии местных инъекций в паращитовидные железы за периоды в 6 и в 12 месяцев

Тренд показателя	До инъекций	После инъекций	Парные разности M±σ, (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
ПТГ, тренд за 6 мес, пкг/мл/мес	62±48	(-32)±79	-94±101 (-138; -50)	-4,47	<0,001
ПТГ, тренд за 12 мес, пкг/мл/мес	37±49	(-8)±49	-45±74 (-73; -16)	-3,18	0,004
Ca, тренд за 6 мес, ммоль/л/мес	0,005±0,044	0,16±0,094	0,01±0,11 (-0,03; 0,05)	0,62	0,540
Ca, тренд за 12 мес, ммоль/л/мес	0,004±0,017	0,016±0,091	0,01±0,10 (-0,18; 0,04)	0,82	0,419
P, тренд за 6 мес, ммоль/л/мес	0,007±0,071	(-0,033)±0,094	-0,04±0,11 (-0,07; -0,04)	-2,25	0,030
P, тренд за 12 мес, ммоль/л/мес	0,011±0,04	(-0,025)±0,096	-0,04±0,10 (-0,68; -0,02)	-2,20	0,034
ЩФ, тренд за 6 мес, мккат/л/мес	0,016±0,119	0,025±0,175	0,01±0,20 (-0,08; 0,10)	0,20	0,845
ЩФ, тренд за 12 мес, мккат/л/мес	0,016±0,109	0,031±0,093	0,02±0,14 (-0,04; 0,07)	0,59	0,557

Таблица 5

Динамика размеров желез после проведения серии местных инъекций в паращитовидные железы

Показатель	До инъекций	Через 6 мес	Парные разности M±σ, (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
расчетный объем железы, см ³	0,16±0,14	0,14±0,16	0,02±0,08 (-0,01; 0,04)	1,9	0,06
максимальный линейный размер железы, мм	8,3±2,9	7,4±2,7	0,91±2,13 (0,35; 1,46)	3,28	0,002

При контрольном УЗИ через 6 месяцев после выполнения местных инъекций в паращитовидные железы определялось значимое уменьшение максимального размера желез в среднем на 11,0% и тенденция к снижению объема в среднем на 12,5% (Таблица 5). Во всех случаях при повторных исследованиях отмечались выраженные изменения эхо-структуры железы, проявившиеся в виде неоднородности и снижения плотности.

Зависимость результатов от размера желез

При проведении регрессионного анализа выявлена статистически значимая зависимость изменения объема железы после вмешательства от ее размера до вмешательства в модели квадратичной регрессии. Значимая динамика уменьшения объема железы отмечалась при ее исходном объеме более 0,1 см³ (рис. 1).

Не удалось выявить статистически значимых регрессионных моделей зависимости значений лабораторных показателей минерального обмена

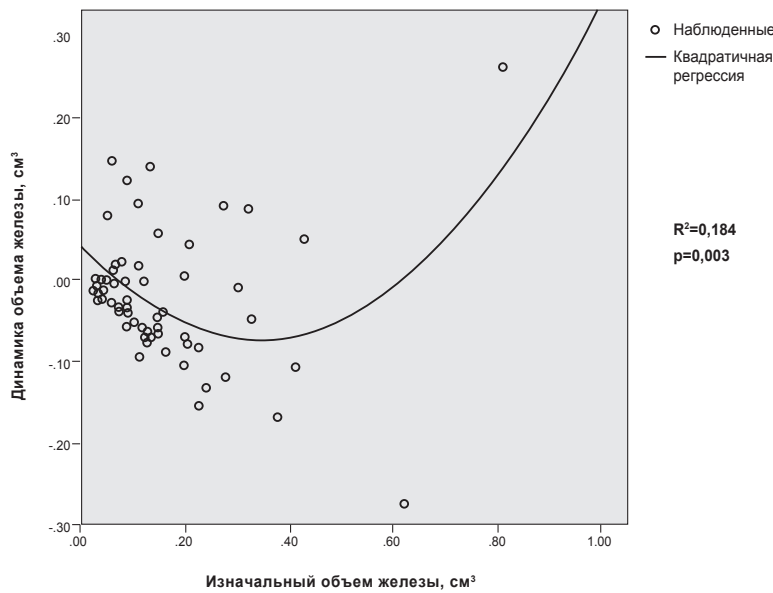


Рис. 1. Зависимость динамики объема железы после местных инъекций от её исходного объема по данным УЗИ-контроля через 6 месяцев.
(R^2 – коэффициент детерминации для квадратичной регрессии)

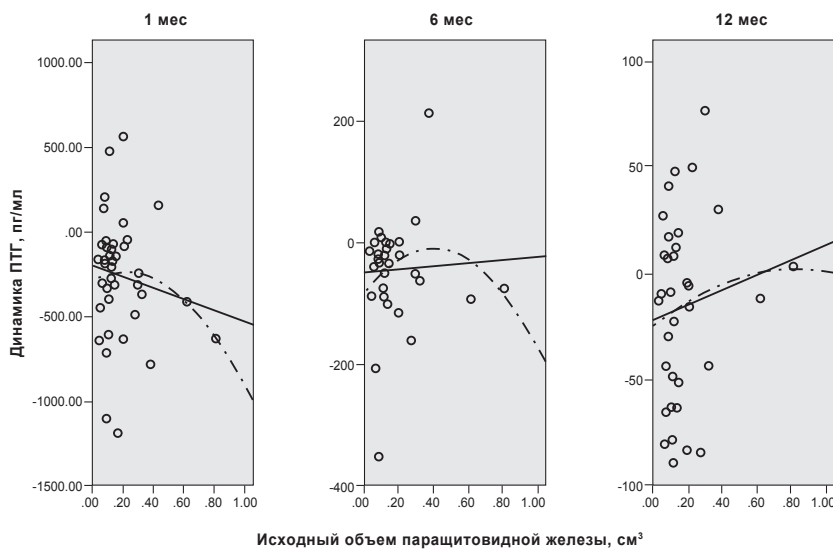


Рис. 2. Зависимость динамики уровней ПТГ за месяц, полгода и год от исходного объема железы.

на, в частности ПТГ, от исходного объема железы и общего объема выявленных желез. Но обратила на себя внимание тенденция динамики результатов ПТГ в зависимости от исходного объема железы (рис. 2). При большем исходном объеме отмечалось большее снижение уровня ПТГ в ранние сроки с выраженной обратной динамикой через год, в то время как при инъекциях в железы меньшего размера эффект снижения уровня ПТГ имел тенденцию быть более устойчивым во времени.

При анализе не было выявлено зависимости изменения уровня ПТГ и трендов за 6 и 12 месяцев от количества паращитовидных желез, на которых выполнялись вмешательства (одна или две) по оценке t критерия для независимых выборок.

В качестве нежелательных явлений у всех пациентов после манипуляции отмечался болевой синдром в месте инъекций с иррадиацией в нижнюю челюсть, ухо, редко в верхнюю половину грудной клетки со стороны вмешательства. Длительность болевого синдрома варьировала от 10 минут до одного дня. В трех случаях пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты в связи с болевым синдромом. У двоих пациентов отмечалось образование поверхностных подкожных гематом в месте введения препарата, самостоятельно разрешившихся в течение 1-2 недель. Ни у одного пациента после выполнения местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы не развились симптомы пареза возвратного гортанного нерва.

Обсуждение

Результаты последних рандомизированных контролируемых исследований показали, что медикаментозная терапия вторичного гиперпаратиреоза, в частности, комбинированная терапия малыми дозами препаратов активной формы витамина D и кальцимиметиками может улучшать выживаемость, но в большей мере это касается пациентов в возрасте старше 65 лет и пациентов с умеренным вторичным гиперпаратиреозом со значениями ПТГ до 600 пг/мл на момент начала терапии [6]. У молодых пациентов и пациентов с выраженным вторичным гиперпаратиреозом активная медикаментозная терапия может уменьшить необходимость оперативного лечения (паратиреоидэктомии) и, в меньшей степени, риск переломов, но при этом, значимо не влияет на твердые исходы лечения. То есть, возможность активного влияния на твердые результаты зависит от выраженности и скорости прогрессирования пролиферативных изменений в железах, которые согласуются с резистентностью к медикаментозной терапии, с одной стороны, и с вероятностью развития необратимых осложнений длительно существующего выраженного гиперпаратиреоза, таких как сосудистая кальцификация и костная патология – с другой. В отношении возможностей медикаментозной терапии следует отметить, что существуют ограничения в дозах препа-

ратов, применяемых для терапии вторичного гиперпаратиреоза. Большие дозы цинакальцета связаны со значительным увеличением риска побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и риском гипокальциемии, а применение больших доз препаратов активной формы витамина D ассоциируется с увеличением риска смерти [14], что требует осторожного отношения к применению больших доз до получения данных рандомизированных интервенционных исследований. К тому же, применение больших доз цинакальцета и парикальцитола связаны с очень существенным увеличением стоимости лечения.

Эти данные вновь обращают внимание на малоинвазивные варианты терапии вторичного гиперпаратиреоза, такие как местные инъекции в паращитовидные железы, которые направлены на восстановление чувствительности к медикаментозной терапии у пациентов с резистентным вторичным гиперпаратиреозом, когда выраженность процесса асимметрична и преимущественно определяется изменениями в одной или нескольких доступных для пункции железах.

Важным вопросом применения местных инъекций является формулирование критериев отбора пациентов, у которых применение данного метода целесообразно. Опыт применения местных инъекций (как этанола, так и активаторов рецепторов витамина D) показывает, что наибольшая эффективность вмешательства отмечается при меньшей выраженности гиперпаратиреоза и более выраженной асимметрии изменения желез (лучше при меньшем количестве визуализируемых желез). Даже в первых исследованиях эффективности местных инъекций этанола успешность применения зависела от среднего уровня ПТГ перед вмешательством. При более низких средних исходных уровнях ПТГ отмечалась большая доля успешных вмешательств [9, 11]. При средних исходных значениях ПТГ от 600 до 750 пг/мл от 70 до 80% инъекций были успешными, а при среднем уровне ПТГ до вмешательства выше 1200 пг/мл значимой динамики данного показателя после вмешательств не отмечалось. В первых исследованиях, изучавших факторы, влияющие на эффективность [15] и отдаленный прогноз [19], в обоих случаях значимыми оказались уровень ПТГ (граница 500-600 пг/мл), количество визуализированных с помощью УЗИ желез (1 или 2 против большего количества) и количество желез с расчетным объемом более 0,5 см³ (0 или 1 против большего количества). Аналогичные тенденции мы заметили и на первом этапе настоящей работы [2]. С точки зрения принимающего решение о местных инъекциях вышесказанное означает, что выраженность изменений в оставшихся железах увеличит вероятность неэффективности вмешательства: 1) при уровне ПТГ более 600 пг/мл на фоне терапии препаратами активной формы витамина D, 2) при выявляемых с помощью УЗИ более двух желез и 3) при выявлении более чем одной железы

с расчетным объемом более 0,5 см³. Эти три перечисленных фактора независимо и потенцируя друг друга связаны с риском отсутствия ответа на выполнение местных инъекций, они отражают вероятность выраженных пролиферативных изменений в оставшихся (невывявленных) железах, вызывающих резистентность к медикаментозной терапии. Когда же мы собираемся выполнять местные инъекции препаратов активной формы витамина D, то требования отбора усложняются. Кроме выраженности изменений в невывявленных железах, дополнительно приобретает значение выраженность изменений в той железе, в которую производится вмешательство. Учитывая, что точкой приложения являются рецепторы к витамину D, и плотность рецепторов прогрессивно снижается по мере прогрессирования пролиферативных изменений становится ясно, что инъекции активаторов рецепторов витамина D будут менее эффективны в сравнении с этанолом при воздействии на железу в более поздних стадиях. Применение местных инъекций активаторов рецепторов витамина D при расчетном объеме железы более 0,5 см³, при котором вероятность моноклонального роста составляет более 90%, не представляется перспективным, что и подтвердилось при попытках лечения выраженного вторичного гиперпаратиреоза после трансплантации этим методом [7]. Подобные вмешательства имеют смысл выполнять при меньшей выраженности процесса и, соответственно, при существенно меньшем расчетном объеме. Такое представление не совсем согласуется с существующими рекомендациями по выполнению местных инъекций в паращитовидные железы с целью терапии выраженного вторичного гиперпаратиреоза, в которых оптимальным для вмешательств считается расчетный объем более 0,5 см³. Этот подход целесообразен при местных инъекциях этанола, во-первых, для уменьшения риска поражения возвратного гортанного нерва, а во-вторых, с учетом большей степени снижения объема и уровня ПТГ при вмешательствах на железах большего объема. Для местных инъекций препаратов активной формы витамина D вопрос оптимального размера железы для вмешательства недостаточно изучен в связи с малым количеством информации. В настоящей работе было установлено, что при применении местных инъекций витамина D наилучший эффект вмешательств отмечался при расчетном объеме желез от 0,2 до 0,5 см³, в то время как отмечалось отсутствие эффекта (в частности, в отношении объема железы) при расчетном объеме 0,1 см³ и менее. Снижение ответа при расчетном объеме менее 0,2 см³, по-видимому, было связано с уменьшением вероятности точного попадания при выполнении инъекций. Использование местных инъекций препаратов витамина D при размере желез менее 0,5 см³ не приводило к увеличению риска осложнений. Кроме того, обратила на себя внимание тенденция к ухудшению отдаленных результатов при применении местных инъекций на железах большего объема.

Было показано, что без увеличения риска осложнений применение местных инъекций парикальцитола в паращитовидные железы объемом менее 0,5 см³ приводит к значимому снижению уровня ПТГ (в среднем на 23%) с сохраняющейся в среднем тенденцией к снижению ПТГ на протяжении 6 и 12 месяцев после вмешательства, не приводя при этом к значимому повышению уровней кальция и фосфора, напротив – с тенденцией снижения уровня фосфатов через 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы при резистентности к проводимой терапии и выявлении доступных для пункции под контролем УЗИ одной или двух паращитовидных желез с расчетным объемом более 0,2 см³ и уровне ПТГ менее 1000 пг/мл.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
2. Герасимчук Р., Земченков А., Кондаков С., Медведева Е. Малоинвазивный метод коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Врач. 2009. 11: 15-22.
3. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российского диализного общества (май 2010 г.). Нефрология и диализ. 2011. 13(1): 33-51.
4. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Земченков Г.А. Коррекция параметров минеральных и костных нарушений при ХБП у диализных пациентов в условиях работы в системе обязательного медицинского страхования. Нефрология и диализ. 2012. 14(4): 235-241.
5. de Barros Gueiros JE, Chammas MC, Gerhard R et al. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 2004. 19(3): 657-663.
6. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis; Supplement. N. Engl. J. Med. 2012. 367(26): 2482-94.
7. Douzhat WG, Chiurchiu CR, Massari PU. New options for the management of hyperparathyroidism after renal transplantation. World J. Transplant. 2012. 2(3): 41-45.
8. Douzhat WG, Orozco SE, de Arteaga J, Massari PU. Treatment of refractory secondary hyperparathyroidism with ethanol injection: The importance of glandular volume. Kidney Int. 2003. Suppl. 85: S101-S104.
9. Fletcher S, Kanagasundaram NS, Rayner HC et al. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 1998. 13(12): 1311-1317.
10. Giangrande A, Cantù P, Solbiati L et al. Ultrasonically guided fine-needle alcohol injection as an adjunct to medical treatment in secondary hyperparathyroidism. Proc. Eur. Dial. Transplant. Eur. Ren. Assoc. 1985. 21: 895-901.
11. Giangrande A, Catiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 1992. 7(5): 412-421.
12. Henry J.F., Sebag F, Cherenko M. et al. Endoscopic parathyroidectomy: why and when? World J. Surg. 2008. 32(11): 2509-15.
13. 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 Jan 7. 10(1): 98-109.
14. Kalantar-Zadeh K, Kuvae N, Regidor D.L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 2006. 70(4): 771-800.
15. Koiva F, Kakuta T, Tanaka R. et al. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol. Dial. Transplant. 2007. 22(2): 522-528.
16. Miccoli P, Bendinelli C, Vignali E. et al. Endoscopic parathyroidectomy: Report of an initial experience. Surgery. 1998. 124(6): 1077-1080.
17. Onoda N, Kurihara S, Sakurai Y. et al. Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology. Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Suppl. 3: iii34-iii37.
18. Onoda N, Fukagawa M, Tominaga Y. et al. New clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. NDT Plus. 2008. Suppl. 3: 26-28.
19. Tanaka R, Kakuta T, Koiva F. et al. Long-term prognosis of parathyroid function in chronic dialysis patients after PEIT – a single-centre trial. NDT Plus. 2008. Suppl. 3: 29-34.
20. Tominaga Y, Katayama A, Sato T. et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Suppl. 3: iii65-70.
21. Shiizaki K, Negi Sh., Hatamura I. et al. Biochemical and Cellular Effects of Direct Maxacalcitol Injection into Parathyroid Gland in Uremic Rats. J. Am. Soc. Nephrol. 2005. 16(1): 97-108.
22. Shiizaki K, Negi Sh., Hatamura I. et al. Direct vitamin D injection induces apoptosis of parathyroid cells. Kidney Int. 2006. Suppl. 70: S12-S15.

Дата получения статьи: 28.3.2015

Дата принятия к печати: 6.4.2015