

Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии

О.Н. Ветчинникова^{1,2}, Е.Ю. Полякова³

¹ Хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

³ Рентгенологическое отделение ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

Hyperparathyroidism and bone mineral density in patients with chronic kidney disease: influence of parathyroidectomy

O.N. Vetchinnikova^{1,2}, E.Yu. Polyakova³

¹ Surgical Department of Kidney Transplantation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2, Schepkina str., 129110, Moscow, Russian Federation

² Chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110, Moscow Schepkina str. 61/2, Russian Federation

³ Department of Radiology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110 Moscow Schepkina st. 61/2, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, минеральная плотность кости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Резюме

Цель: оценить изменения минеральной плотности кости (МПК) у больных с хронической болезнью почек 5 ст. (ХБП) и тяжелым гиперпаратиреозом (ГПТ) в предоперационном периоде и после паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Методы: одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 44 больных с ХБП на диализной терапии и тяжелым ГПТ. Всем больным выполнена субтотальная и тотальная ПТЭ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius и Radius Total), проксимальном отделе бедра (Femoral Neck и Total Hip) и поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄). Учитывали абсолютное значение МПК (г/см²) и Z- и T-критерии (SD). Стабильность МПК определяли в пределах колебания ±2%. Выполнено 137 исследований ДРА с периодичностью в среднем в один год: 78 в предоперационном периоде и 59 – после ПТЭ. Продолжительность наблюдения колебалась от одного до четырех лет.

Результаты: в течение года перед ПТЭ снижение МПК регистрировалось у всех больных в 1/3 Radius и Radius Total, у 79% – в Femoral Neck, у 74% – в Total Hip и у 63% – в L₁–L₄. Потеря МПК составила в среднем соответственно 7,6±2,3%, 11,1±4,6%, 10,5±8,9%, 9,9±8,7% и 6,0±6,8%. Наибольшая распространенность остеопенического синдрома по Z- и T-критерию регистрировалась в дистальном отделе предплечья. Через год после ПТЭ у большинства пациентов регистрировалось

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga N. Vetchinnikova
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

увеличение МПК во всех отделах скелета: медиана составила 8-9% в дистальном отделе предплечья и в проксимальном отделе бедра и 5% в L₁-L₄ ($p=0,03$ и $p=0,05$); через два года – 4-3% и 3%, соответственно. Между процентом прибавки через год после ПТЭ и исходным перед ПТЭ уровнем МПК установлена обратная зависимость для Femoral Neck ($p=0,009$) и Total Hip ($p=0,049$) и тенденция к ней для 1/3 Radius ($p=0,077$).

Заключение: у больных ХБП с тяжелым ГПТ регистрируется высокая распространенность остеопенического синдрома с преимущественной локализацией в костях с выраженным кортикальным слоем. Динамическое нарастание дефицита МПК может служить дополнительным аргументом в пользу необходимости выполнения ПТЭ. ПТЭ приводит к значительному приросту МПК и снижает частоту остеопенического синдрома.

Abstract

Aim: we analyzed changes of bone mineral density (BMD) in patients with chronic kidney disease (CKD) and severe hyperparathyroidism (HPT) in the preoperative period and after parathyroidectomy (PTX).

Methods: a single-center retrospective observational study included 44 dialysis patients with HPT. All patients underwent subtotal and total PTX. BMD in the distal forearm (1/3 Radius and Radius Total), proximal femur (Femoral Neck and Total Hip) and lumbar spine (L₁-L₄) was determined by dual energy X-ray absorptiometry (DRA). The absolute value of the BMD (g/cm²) and the Z- and T-scores (SD) were taken into account. The stability of the BMD was determined to be within $\pm 2\%$. In total 137 DRA sessions were performed (in average once a year): 78 of them were performed in preoperative period and 59 of them after the PTX. The duration of the follow up was 1-4 years.

Results: during a year before PTX the average loss of BMD was $7.6\pm 2.3\%$, $11.1\pm 4.6\%$, $10.5\pm 8.9\%$, $9.9\pm 8.7\%$ and $6.0\pm 6.8\%$, respectively in 1/3 Radius, Radius Total, Femoral Neck, Total Hip and L₁-L₄. The highest prevalence of osteopenic syndrome estimated by the Z- and T-scores was recorded in the distal forearm. BMD was markedly improved in all parts of skeleton averaging 8-9% in the distal forearm and proximal femur and 5% in L₁-L₄ ($p=0.03$ and $p=0.05$), after two years – 4-3% и 3% respectively. An inverse relationship was established between the percentage of BMD increase after PTX and its baseline before the PTX, for Femoral Neck ($p=0.009$) and Total Hip ($p=0.049$) and a tendency for it for 1/3 Radius ($p=0.077$).

Conclusions: there is a high prevalence of osteopenic syndrome with predominant localization in cortical bones in patients with CKD. The dynamic increase in BMD deficiency can serve as an additional argument in favor of the need to implement the PTX. PTX leads to a significant increase in BMD and reduces the incidence of osteopenic syndrome.

Key words: chronic kidney disease, dialysis, hyperparathyroidism, parathyroidectomy, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry

Вступление

Гиперпаратиреоз (ГПТ) развивается с ранних стадий хронической болезни почек (ХБП) вследствие формирующейся цепи сложных вызванных снижением функции почек изменений со стороны гормонального гомеостаза, кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. ГПТ при ХБП впервые был описан в 1934 г. [1-3]. Его распространенность достаточно велика как на додиализном, так и на диализном этапе лечения. ГПТ – это мультисистемное заболевание с преимущественным поражением скелета [1, 4, 5]. Влияние ГПТ на кость представляет собой сложный процесс. Ранее считалось, что у больных со сниженной функцией почек для поддержания нормального костного обмена содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови должно быть повышено в два-три раза, однако в настоящее время предсказательное значение сывороточного ПТГ для оборота кости не подтверждается. Установлено, что длительное непрерывное воздействие ПТГ уменьшает костную массу, в то время как прерывистое

короткое воздействие обладает костно-анаболическим эффектом [5, 6]. ГПТ у пациентов с ХБП, как правило, сопровождается высокообменной костной болезнью с нарушением минерализации кости и дефицитом её минеральной массы.

Определение минеральной плотности кости (МПК) давно стало доступным и хорошо известным методом не только для диагностики остеопороза, но и с целью оценить степень его тяжести и эффективность проводимой терапии, в том числе и у больных с ХБП и ГПТ [7]. В настоящее время на ранней стадии ГПТ используют лекарственную терапию (фосфат-связывающие препараты, неселективные и селективные аналоги витамина D, кальцимитетики), на поздней при невозможности добиться адекватного медикаментозного контроля – хирургическое лечение – паратиреоидэктомию (ПТЭ) [5, 8, 9]. Первая субтотальная ПТЭ при вторичном ГПТ описана в 1960 г., тотальная с аутотрансплантацией фрагмента околощитовидной железы ОЩЖ в – в 1968 г. [10, 11]. Накоплен определенный опыт ближайших и отдаленных результатов ПТЭ у больных

с ХБП, касающийся, прежде всего, лабораторной симптоматики, реже – клинических исходов и выживаемости [12-15]. Еще в меньшей степени у этих больных уделяется внимание состоянию костного метаболизма и МПК. Подобные исследования единичны с включением небольшой когорты больных и оценкой МПК в избирательных отделах скелета, чаще – осевом скелете. Влияние хирургического вмешательства на минеральный статус кости у больных с ХБП и ГПТ остается неопределенным [5, 16].

Представляем собственный опыт динамического наблюдения за МПК в периферическом и осевом скелете у больных с ХБП и тяжелым рефрактерным к медикаментозной терапии ГПТ, перенесших ПТЭ.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) у диализной категории пациентов с тяжелым ГПТ, подвергшихся хирургическому лечению, в пред- и послеоперационном периоде.

Пациенты и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование включены 44 пациента, 15 мужчин и 29 женщин в возрасте от 23 до 62, в среднем 41 ± 8 лет. Пациенты страдали ХБП 5 ст. в исходе врожденной/наследственной нефропатии, хронического гломеруло-нефрита, сахарного диабета и др.; всем проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом (19 больных), перитонеальным диализом (18 больных), последовательно обоими методами (7 больных), неуспешная трансплантация почки выполнена у трех пациентов; длительность заместительной почечной терапии составила 0,5-14,5 лет, медиана 4,9 (2,7; 8,0). Критериями включения пациента в исследование явились тяжелый ГПТ, диагностируемый по результатам клиничко-лабораторно-инструментального обследования [8, 9], динамическое (ежегодное) выполнение ДРА периферического и осевого скелета, проведение ПТЭ; критериями невключения/исключения из исследования были: персистирующий или рецидивирующий ГПТ после ПТЭ, выполнение трансплантации почки, выбывание из-под наблюдения. Все пациенты, включенные в исследование, имели тяжелый ГПТ, подтвержденный результатами клиничко-лабораторно-инструментального обследования [8, 9]. Длительность ГПТ колебалась от одного года до 10 лет, в среднем $4,5 \pm 1,5$ г. Основные биохимические маркеры минерально-костного обмена перед ПТЭ были следующими: ПТТ 2248 ± 537 пг/мл, ионизированный кальций $1,18 \pm 0,07$ ммоль/л, общий кальций (скорректированный на сывороточный альбумин) $2,41 \pm 0,16$ ммоль/л, фосфор $2,27 \pm 0,35$ ммоль/л и щелочная фосфатаза (превышение верхней границы физиологической нормы) $4,1 \pm 2,3$ N. В течение года до ПТЭ регистрировалось увеличение

уровня в крови ПТТ в 1,3-2,0 раза (1487 ± 493 до 2248 ± 537 пг/мл), активности общей щелочной фосфатазы в среднем 1,5 раза и относительно стабильно повышенный сывороточный уровень фосфора и стабильно целевой уровень кальция. Все пациенты перенесли субтотальную (20 пациентов) или тотальную без аутотрансплантации фрагмента ОЩЖ (24 пациента) ПТЭ. В послеоперационном периоде проводилась коррекция гипокальциемии карбонатом/ацетатом кальция, аналогами витамина D и/или комбинированными добавками с кальцием и витамином D.

Всем пациентам выполнялась ДРА в периферическом и осевом скелете накануне ПТЭ и через год после проведенного хирургического лечения; среди них выделены пациенты с более длительным периодом пред- и послеоперационного наблюдения: 23 пациента, наблюдавшиеся в течение одного года до ПТЭ; 11 пациентов, наблюдавшиеся в течение двух лет до ПТЭ и 15 пациентов, наблюдавшиеся в течение двух лет после ПТЭ. Оценка МПК осуществлялась методом ДРА на аппарате "Hologic Discovery A" (США) по стандартной методике в трех отделах скелета: дистальном отделе костей предплечья (для анализа использованы два участка: $1/3$ Radius и Radius Total), проксимальном отделе бедренной кости (Femoral Neck и Total Hip) и поясничном отделе позвоночника (для анализа использован весь участок L1-L4). При анализе результатов ДРА учитывали абсолютное значение МПК (BMD, г/см²) и интегральные показатели: Z-критерий (SD), характеризующий МПК по отношению к нормальной МПК с учетом возраста и пола у женщин до менопаузы (21 женщина) и мужчин моложе 50 лет (11 мужчин) и T-критерий (SD), характеризующий МПК по отношению к известной максимальной МПК с учетом пола у женщин в постменопаузе (8 женщин) и мужчин старше 50 лет (4 мужчины). При Z-критерии $< -2,0$ SD и T-критерии $< -1,0$ SD диагностировали остеопенический синдром. Стабильность МПК рассматривали при её колебании в пределах $\pm 2\%$. Выполнено 137 сеансов ДРА с периодичностью в среднем один год: 78 – в предоперационном периоде и 59 – после ПТЭ, от двух до пяти у одного пациента.

Лабораторное обследование больных включало определение сывороточных концентраций ПТТ хемилюминесцентным иммуноанализом на системе "ARCHITECT" (США), ионизированного и общего кальция, фосфора и активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) по стандартным методикам на анализаторе и при использовании наборов фирмы Bayer (США).

Статистический анализ материала выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17,0 ("SPSS Inc", США). Форма распределения оцениваемых признаков выполнена с использованием теста Колмогорова-

Смирнова. Описание количественных признаков при нормальном распределении представлено в виде среднearифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы, 25% и 75% квартилей [Me (Q25–Q75)]. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел (n). Для сравнения количественных данных использованы парный критерий Стьюдента (для парных сравнений зависимых переменных) и критерий χ -квадрат для качественных признаков. Оценка силы связи между количественными признаками проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Анализ Z- и T-критерия перед хирургическим вмешательством выявил различную распространенность дефицита МПК в исследуемых отделах скелета (Табл. 1). По данным Z-критерия большинство пациентов в дистальном отделе предплечья имели МПК ниже ожидаемых по возрасту значений, в то время как в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника МПК чаще находилась в пределах ожидаемых по возрасту значений. Анализ T-критерия выявил остеопенический синдром в дистальном отделе предплечья у всех больных, у 2/3 – выраженный (остеопороз). Высокая частота остеопенического синдрома имела место и в остальных отделах скелета.

Динамическое выполнение ДРА в предоперационном периоде на протяжении двух лет выявило

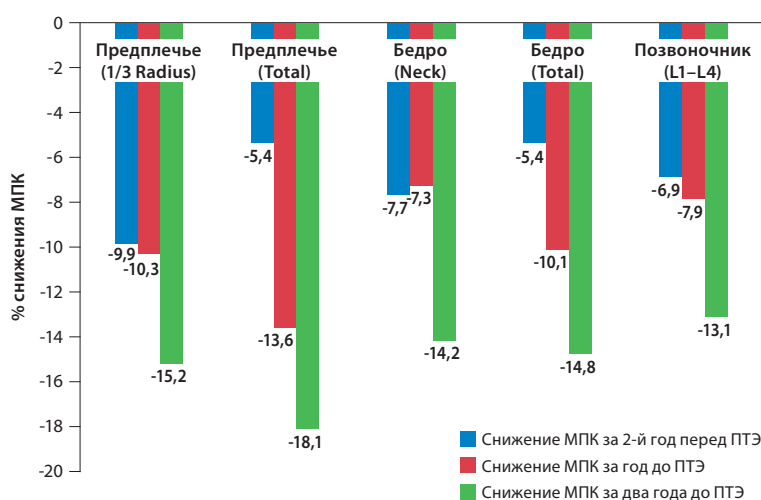


Рис. 1. Динамика потери МПК (%) у больных с ХБП и ГПТ в предоперационном периоде

Fig. 1. Dynamics of loss of BMD (%) in patients with CKD and HPT in the preoperative period

следующее (Табл. 2). В течение года, предшествующего хирургическому вмешательству, снижение МПК регистрировалось во всех исследуемых отделах скелета: у всех больных в дистальном отделе предплечья (соответственно 1/3 Radius и Radius Total), у 79% и 74% больных в проксимальном отделе бедра (соответственно Femoral Neck и Total Hip) и у 63% в поясничном отделе позвоночника. Потеря МПК составила в дистальном отделе предплечья 4-18% ($7,6 \pm 2,3\%$) и 4-19% ($11,1 \pm 4,6\%$) соответственно для 1/3 Radius и Radius Total. В проксимальном отделе бедра (Femoral Neck и Total Hip) МПК уменьшилась на 3-30% ($10,5 \pm 8,9\%$) и 4-34% ($9,9 \pm 8,7\%$). Минимальная потеря МПК регистрировалась в поясничном отделе позвоночника – в среднем она составила $6,0 \pm 6,8\%$ и статистически достоверно различа-

Таблица 1 | Table 1

Распространенность остеопенического синдрома у пациентов с ХБП и вторичным ГПТ перед хирургическим лечением

Prevalence of osteopenic syndrome in patients with CKD and secondary HPT before PTX

Отдел скелета	Z-критерий (n=32)		T-критерий (n=12)		
	> -2,0 SD	≤ -2,0 SD	≥ -1,0 SD	-1,1 – -2,4 SD	≤ -2,5 SD
Дистальный отдел пред-плечья (1/3 Radius), n (%)	10 (31,2)	22 (68,8)	0	4 (33,3)	8 (66,7)
Дистальный отдел пред-плечья (Radius Total), n (%)	12 (37,5)	20 (62,5)	0	3 (25,0)	9 (75,0)
Проксимальный отдел бедра (Femur Neck), n (%)	22 (68,8)	10 (31,2) $p_1=0,006$ $p_2=0,02$	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)
Проксимальный отдел бедра (Total Hip), n (%)	24 (75,0)	8 (25,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,006$	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4), n (%)	24 (75,0)	8 (25,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,006$	3 (25,0)	4 (33,3)	5 (41,7)

Примечание: p_1 – статистически достоверное различие по отношению к дистальному отделу предплечья (1/3 Radius); p_2 – статистически достоверное различие по отношению к дистальному отделу предплечья (Total Radius), критерий χ -квадрат

Таблица 2 | Table 2

Динамика МПК в различных отделах скелета в предоперационном периоде при одно-двухлетнем наблюдении (M±SD)
 The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton in the preoperative period with one and two years before PTX (M±SD)

Отдел скелета	МПК (n=23)			МПК (n=11)			P ₁	P ₂	P ₃
	За 1 год до ПТЭ	Перед ПТЭ	P	За 2 года до ПТЭ	За 1 год до ПТЭ	Перед ПТЭ			
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius), г/см ²	0,582±0,078	0,538±0,071	<0,001	0,694±0,088	0,623±0,081	0,557±0,079	0,004	0,003	0,001
Z-score, SD (n=17*/8**)	-2,8±1,1	-3,9±1,6	<0,001	-1,4±1,0	-3,2±1,1	-3,7±1,1	0,003	0,001	0,006
T-score, SD (n=6*/3**)	-2,2±0,5	-3,4±0,5	<0,001	-0,6; 0,3; -0,8	-1,6; -1,9; -1,1	-2,8; -3,5; -2,9	-	-	-
Дистальный отдел предплечья (Radius Total), г/см ²	0,481±0,069	0,427±0,058	<0,001	0,554±0,068	0,525±0,076	0,451±0,064	<0,001	0,006	0,001
Z-score, SD (n=17*/6**)	-2,7±1,1	-3,5±1,1	<0,001	-1,8±0,9	-2,5±1,0	-3,5±1,0	<0,001	0,008	0,001
T-score, SD (n=8*/3**)	-2,2±0,8	-3,5±0,4	<0,001	-0,6; -0,8; -0,5	-1,1; -2,5; -1,2	-3,0; -3,8; -2,9	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Femoral Neck), г/см ²	0,728±0,104	0,651±0,106	<0,001	0,830±0,127	0,762±0,112	0,705±0,109	0,03	0,02	0,01
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,2±0,9	-1,6±0,8	0,004	-0,5±0,5	-0,8±0,6	-1,3±0,6	0,056	0,036	0,003
T-score, SD (n=8*/3**)	-0,9±0,6	-1,7±0,7	<0,001	-0,9; -1,7; -1,0	-1,0; -1,9; -1,1	-2,2; -2,1; -2,1	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Total Hip), г/см ²	0,804±0,106	0,723±0,113	<0,001	0,863±0,099	0,815±0,091	0,735±0,091	0,018	<0,001	<0,001
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,3±0,8	-1,7±0,9	0,002	-0,9±0,8	-1,1±0,7	-1,6±0,7	0,058	0,003	0,011
T-score, SD (n=8*/3**)	-1,0±0,7	-1,6±0,7	<0,001	-1,0; -1,4; -1,1	-1,2; -1,8; -1,3	-2,2; -2,1; -2,3	-	-	-
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄), г/см ²	0,935±0,135	0,879±0,146	0,008	0,967±0,148	0,896±0,116	0,835±0,110	0,03	0,008	0,009
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,2±1,4	-1,6±1,1	<0,001	-1,0±1,3	-1,4±1,1	-1,7±0,8	0,045	0,183	0,072
T-score, SD (n=8*/3**)	-1,5±1,2	-1,7±1,6	0,175	-1,1; -1,6; -1,2	-1,2; -2,7; -1,3	-1,5; -3,6; -1,7	-	-	-

Примечание: p₁ – различие между МПК за 2 года до ПТЭ и за 1 год до ПТЭ; p₂ – различие между МПК за 1 год до ПТЭ и перед ПТЭ; p₃ – различие между МПК за 2 года до ПТЭ и перед ПТЭ (парный критерий Стьюдента); * – число пациентов, обследованных за 1 год до ПТЭ; ** – число пациентов, обследованных за 2 года до ПТЭ

лась с дистальным отделом предплечья (1/3 Radius и Radius Total $p=0,008$) и шейкой бедренной кости ($p=0,04$).

Двухлетнее наблюдение небольшой группы пациентов продемонстрировало нарастающую потерю МПК во всех отделах скелета на протяжении двух лет до ПТЭ (Табл. 2, Рис. 1). Прослеживалась прямая зависимость величины МПК во всех отделах скелета с длительностью предоперационного периода, более выраженная в дистальном отделе пред-

плечья и проксимальном отделе бедренной кости: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составила для 1/3 Radius $r=0,638$, $p<0,001$, для Total Radius $r=0,556$, $p=0,003$, для Femoral Neck $r=0,506$, $p=0,008$, для Total Hip $r=0,534$, $p=0,005$, для L₁-L₄ $r=0,424$, $p=0,028$.

Через год после ПТЭ у большинства пациентов регистрировалось увеличение МПК во всех отделах скелета: у 80-86% в дистальном отделе предплечья, 82-84% в проксимальном отделе бедра и у 75% в по-

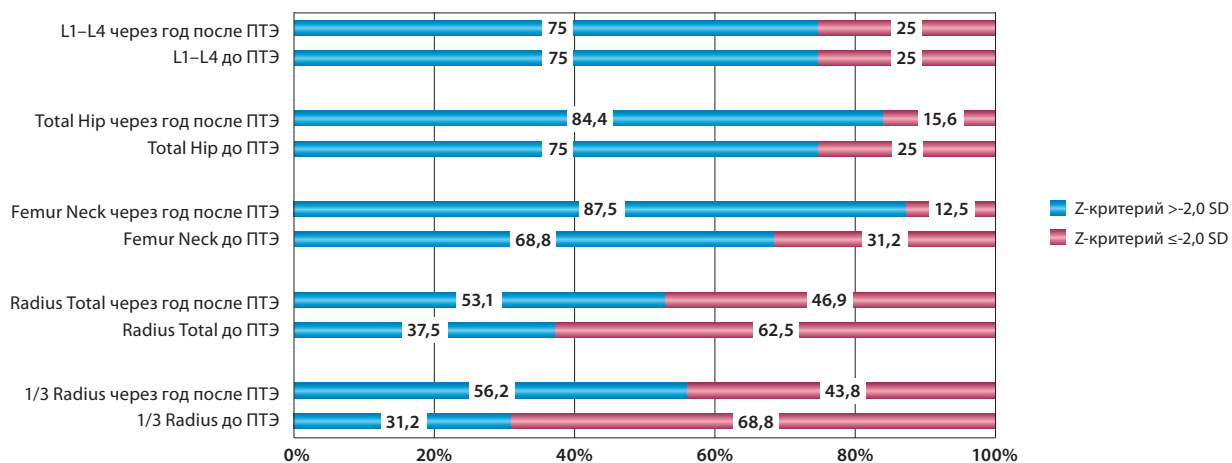


Рис. 2. Распространенность остеопенического синдрома (%) по Z-критерию у больных с ХБП и ГПТ до и через один год после ПТЭ

Fig. 2. Prevalence of osteopenic syndrome (%) by Z-score in patients with CKD and HPT before and one year after PTX

ясничном отделе позвоночника (Табл. 3). Оно составило соответственно 3-36%, медиана 8% (3; 14) и 3-50%, медиана 9% (4;14) для 1/3 Radius и Radius Total, 3-49%, медиана 8% (3; 21) и 3-40%, медиана 9% (3;13) для Femoral Neck и Total Hip и 3-38%, медиана 5% (2;11) для L₁-L₄. Установлена максимальная прибавка МПК в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius и Radius Total) и шейке бедренной кости против поясничного отдела позвоночника соответственно $p=0,03$, $p=0,03$ и $p=0,05$. Определялась тенденция к обратной зависимости между процентом прибавки и исходным перед ПТЭ уровнем МПК: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил соответственно для 1/3 Radius $r=-0,276$, $p=0,077$; Total Radius $r=-0,097$, $p=0,539$; Femoral Neck $r=-0,398$, $p=0,009$; Total Hip $r=-0,310$, $p=0,049$; L₁-L₄. $r=-0,264$, $p=0,088$. Не установлено зависимости между процентом прибавки МПК и исходными перед ПТЭ уровнем ПТТ и активностью общей ЩФ, а также сывороточными концентрациями кальция и фосфора.

Анализ Z-критерия выявил увеличение числа пациентов, у которых МПК в дистальном отделе предплечья и шейке бедренной кости соответствовала ожидаемой по возрасту значениям, но различия не достигли статистической разницы (Рис. 2). Аналогичным образом наблюдалась тенденция к положительной динамике со стороны T-критерия во всех отделах скелета без статистической достоверности из-за малого числа наблюдений (Рис. 3).

При динамическом двухлетнем наблюдении после ПТЭ прибавка МПК на втором году оказалась менее выраженной по сравнению с первым годом

Таблица 3 | Table 3

Динамика МПК в различных отделах скелета перед и через один год после ПТЭ (M±SD)
The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton before and after one year of PTX (M±SD)

Отдел скелета	Перед ПТЭ (n=44)	Через 1 год после ПТЭ (n=44)	p
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius)			
BMD, г/см ²	0,562±0,099	0,609±0,101	p<0,001
Z-score, SD (n=32)	-2,8±1,6	-2,0±1,7	p<0,001
T-score, SD (n=12)	-3,1±1,5	-2,3±1,3	p<0,001
Дистальный отдел предплечья (Radius Total)			
BMD, г/см ²	0,451±0,045	0,501±0,103	p<0,001
Z-score, SD	-2,6±1,6	-1,9±1,6	p<0,001
T-score, SD	-3,4±1,5	-2,6±1,4	p<0,001
Проксимальный отдел бедра (Femur Neck)			
BMD, г/см ²	0,689±0,144	0,780±0,151	p<0,001
Z-score, SD	-1,3±1,0	-0,4±1,2	p<0,001
T-score, SD	-1,9±1,2	-1,1±1,1	p=0,002
Проксимальный отдел бедра (Total Hip)			
BMD, г/см ²	0,787±0,148	0,862±0,151	p<0,001
Z-score, SD	-1,2±1,1	-0,5±1,2	p<0,001
T-score, SD	-1,7±1,1	-1,0±1,1	p=0,001
Поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄)			
BMD, г/см ²	0,901±0,167	0,966±0,173	p<0,001
Z-score, SD	-1,1±1,5	-0,6±1,7	p=0,01
T-score, SD	-2,0±1,6	-1,4±1,5	p=0,001

Примечание: p – различие между МПК перед ПТЭ и через 1 год после ПТЭ

(Табл. 4). Если на первом году она регистрировалась у 73% больных в обоих отделах дистального предплечья, у 73-80% больных в обеих зонах проксимального отдела бедра, и у 67 больных в поясничном отделе позвоночника, то на втором году – соответственно у 53 и 73%, 67 и 53% и 53% больных. В абсолютном значении медиана процента прибавки МПК в этих отделах на первом году составила 9% (3; 18), 7% (2; 22), 16% (3; 27), 10% (3; 12) и 5% (2; 14),

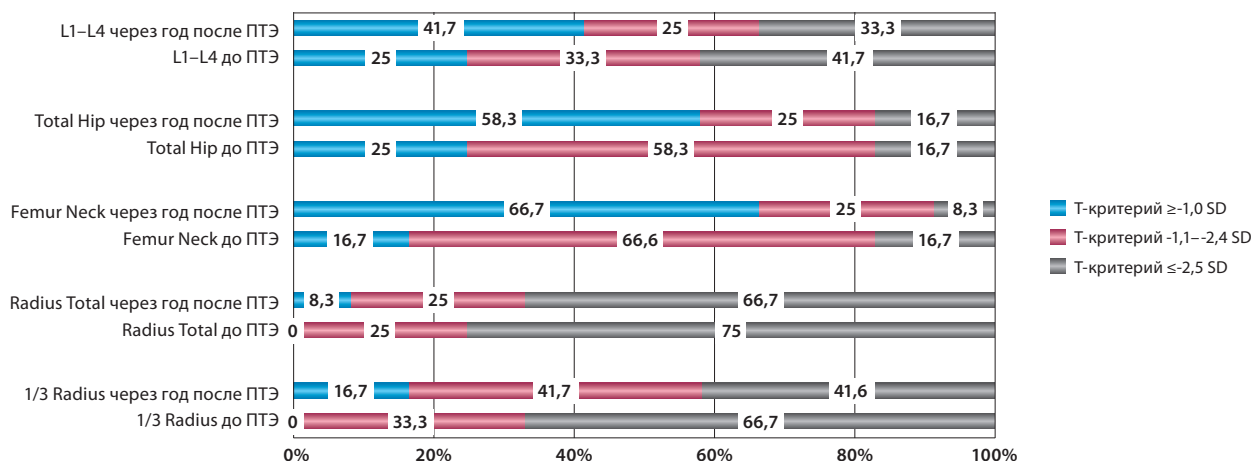


Рис. 3. Распространенность остеопенического синдрома (%) по T-критерию у больных с ХБП и ГПТ до и через один год после ПТЭ

Fig. 3. Prevalence of osteopenic syndrome (%) by T-score in patients with CKD and HPT before and one year after PTX

Таблица 4 | Table 4

Динамика МПК в различных отделах скелета в послеоперационном периоде при одно-двухлетнем наблюдении (M±SD)
The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton in the postoperative period with one and two years after PTX (M±SD)

Отдел скелета	Перед ПТЭ (n=15)	После ПТЭ (n=15)		P ₁	P ₂	P ₃
		Через 1 год	Через 2 года			
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius)						
BMD, г/см ²	0,514±0,117	0,563±0,112	0,583±0,112	0,002	0,008	<0,001
Z-score, SD (n=10)	-3,0±1,1	-2,1±0,2	-1,7±1,7	0,094	0,011	0,015
T-score, SD (n=5)	-4,0±1,6	-3,4±1,5	-3,0±1,4	-	-	-
Дистальный отдел предплечья (Radius Total)						
BMD, г/см ²	0,413±0,102	0,467±0,109	0,486±0,113	0,006	н.д.	<0,001
Z-score, SD (n=10)	-2,9±1,1	-2,2±1,4	-1,7±1,5	0,029	0,012	0,005
T-score, SD (n=5)	-4,4±1,6	-3,8±1,6	-3,6±1,4	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Femoral Neck)						
BMD, г/см ²	0,644±0,175	0,745±0,169	0,786±0,169	0,002	0,01	0,001
Z-score, SD (n=10)	-1,6±1,3	-0,7±1,4	-0,1±1,6	0,017	0,005	0,007
T-score, SD (n=5)	-2,3±1,6	-1,6±1,5	-1,3±1,2	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Total Hip)						
BMD, г/см ²	0,747±0,189	0,839±0,196	0,858±0,192	0,005	н.д.	0,007
Z-score, SD (n=10)	-1,5±1,4	-0,8±1,4	-0,3±1,6	0,059	0,008	0,026
T-score, SD (n=5)	-2,0±1,5	-1,4±1,6	-1,5±1,2	-	-	-
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)						
BMD, г/см ²	0,863±0,186	0,947±0,186	0,984±0,207	0,03	0,06	0,02
Z-score, SD (n=10)	-1,1±1,4	-0,5±1,7	0±2,1	0,288	0,06	0,026
T-score, SD (n=5)	-2,6±1,9	-2,0±1,5	-1,8±1,3	-	-	-

Примечание: p₁ – различие между МПК перед ПТЭ и через 1 год после ПТЭ; p₂ – различие между МПК через 1 год после ПТЭ и через 2 года после ПТЭ; p₃ – различие между МПК перед ПТЭ и через 2 года после ПТЭ

на втором году – 4% (0; 7), 4% (0; 9), 3% (2; 8), 3% (-3; 9) и 3% (-1; 7).

К концу первого года после ПТЭ половина пациентов имели ПТГ крови менее 150 пг/мл, остальные – в целевом диапазоне (150-600 пг/мл), у трети сохранялась гипокальциемия и у всех пациентов регистрировался целевой уровень сывороточного фосфора (1,1-1,8 ммоль/л).

Обсуждение

Развитие синдрома минерально-костных нарушений – патогенетически обусловленный процесс при ХБП. Наиболее распространенным вариантом его течения является вторичный ГПТ, сопровождающийся разнообразными органными расстройствами, преимущественно поражением костной системы – формированием высокообменной костной болезни (фиброзно-кистозного остейта). У больных с ХБП и ГПТ имеет место ПТГ-индуцированное увеличение оборота кости и несбалансированный процесс ремоделирования кости со сдвигом в сторону её резорбции, что приводит к потере минеральной костной массы и вторичному остеопорозу, который, в свою очередь, создает высокий риск для костных переломов у этих больных [5]. Согласно нашему исследованию, у большинства наблюдаемых пациентов в предоперационном периоде определялось выраженное снижение МПК во всех отделах скелета. При наблюдении за пациентами, которые длительно отказывались от хирургического лечения, регистрировалось нарастание дефицита минеральной костной массы с параллельным нарастанием

уровня ПТГ в крови, что убеждает в непосредственном участии гормона ОЩЖ в формировании вторичного остеопороза у больных с ХБП, хотя не исключается участие и других факторов [17]. Распространенность и выраженность остеопенического синдрома, с одной стороны, и нарастание дефицита МПК, с другой, указывают, во-первых, на тяжесть и давность ГПТ, во-вторых, отражают его прогрессирующее течение. Всё это может служить дополнительным аргументом в пользу необходимости проведения хирургического лечения.

Другой интересный факт, полученный в ходе нашего исследования – это преимущественное поражение костей с кортикальным типом строения. Остеопенический синдром в дистальном отделе костей предплечья имел место более чем у половины пациентов по Z-критерию и у всех – по T-критерию, в то время как в поясничном отделе позвоночника он встречался реже. Подобная ситуация о преобладающей потере МПК в 1/3 Radius была описана ранее в группе японских гемодиализных больных и другими авторами [16, 18]. Однако не все исследователи придерживаются мнения о преимущественном поражении кортикальной кости, положение о распространенности остеопороза в периферическом и осевом скелете до сих пор остается предметом дискуссии. В более поздних публикациях указывается на большую потерю МПК в позвонках, т.е. губчатой кости [19, 20]. Полученные в настоящем исследовании данные не позволяют однозначно согласиться с выводом о том, что МПК в поясничном отделе позвоночника может быть диагностическим критерием для ПТЭ. Представленные результаты убеждают,

у пациентов с ХБП и ГПТ, особенно тяжелом его течении и при обсуждении и планировании хирургического лечения целесообразно динамическое проведение именно периферической ДРА и анализ МПК в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius).

Выполнение ПТЭ у больных с ХБП и ГПТ благоприятно влияет на состояние минерального и костного обмена. Наше наблюдение подтверждает факт одинаковой направленности в изменении биохимических параметров ГПТ у больных, подвергшихся хирургическому лечению, независимо от диализного центра [12, 21]. Хирургическое удаление гиперфункционирующих ОЩЖ не только "останавливает" потерю минеральной костной массы, но и приводит к её увеличению во всех отделах скелета, что подтверждалось динамикой абсолютного (МПК) и интегральных (Z- и T-критерии) показателей при проведении ДРА. С первых месяцев после успешной ПТЭ процесс ремоделирования кости сдвигается в сторону её формирования, активность процесса резорбции подавляется. Дополнительным к сказанному аргументом является динамика биохимических маркеров костного метаболизма, установленная рядом авторов [16, 17]. Наибольшая прибавка МПК у наблюдаемых нами больных регистрировалась в первый послеоперационный год в дистальном отделе предплечья и шейке бедра, то есть в костях с кортикальным строением, меньшая в поясничном отделе позвоночника, т.е. в губчатой кости. Информация о равномерности восстановления минеральной костной массы в костях скелета после ПТЭ различна. В последних публикациях указывается на наиболее выраженную прибавку МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [17, 20]. Нарастание МПК после ПТЭ связывают преимущественно со снижением циркулирующего ПТГ. Очень вероятно участие и других механизмов в послеоперационном восстановлении минеральной костной массы – усиление физической, двигательной активности и увеличение механической нагрузки на кости на фоне регресса болевого костно-суставного синдрома, а также послеоперационный прием кальция и витамина D [5, 12]. На наш взгляд, именно увеличение МПК после ПТЭ привело к трехкратному снижению частоты костных переломов, наблюдаемому *Lim S.T.S.* и соавт. [21]. Положительная динамика со стороны биохимических маркеров ГПТ, увеличение МПК и уменьшение риска костных переломов в итоге обеспечивает улучшение медико-социальной реабилитации и долгосрочной выживаемости пациентов с ХБП [13, 21].

Результаты нашего наблюдения совпали с недавно опубликованными: взаимосвязь между послеоперационной годовой процентной прибавкой МПК и предоперационным сывороточным уровнем ПТГ, а также предоперационной активностью щелочной фосфатазы отсутствует, в то время как в ранее опубликованном исследовании подобная связь просле-

живалась [16]. Наши данные в отношении обратной взаимосвязи между послеоперационной годовой процентной прибавкой МПК и предоперационной величиной МПК в проксимальном отделе бедра также переключаются с данными Fang L. et al [20]. Однако в отличие от цитируемого исследования мы не обнаружили существования такой ассоциации для поясничного отдела позвоночника, некоторая тенденция к такой ассоциации определялась для 1/3 Radius. Таким образом, тяжесть остеопенического синдрома в кортикальной кости у больных с ХБП и вторичным ГПТ перед ПТЭ в некоторой степени может предсказать интенсивность послеоперационного восстановления минеральной костной массы в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья.

ДРА в настоящее время является общепринятым методом определения МПК и диагностики первичного и вторичного остеопороза. Согласно международным рекомендациям (KDIGO), пересмотренным и дополненным в 2017 г., тестирование МПК показано пациентам с ХБП 3-5 ст., включая диализную популяцию, с признаками синдрома минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза, поскольку получены доказательства, что снижение МПК увеличивает возникновение переломов [22]. Представляется целесообразным всем диализным пациентам с ГПТ различной степени тяжести выполнение ДРА, при длительном существовании ГПТ – повторно. Определение МПК, особенно в динамике, позволит оценить эффективность проводимой терапии ГПТ, обсудить показания и сроки выполнения ПТЭ. Обращает внимание достаточно высокая информативность периферической ДРА у больных с ХБП и вторичным ГПТ, весомым преимуществом которой является незначительная лучевая нагрузка. Кроме того, периферическая ДРА может служить подходящим методом мониторинга МПК после хирургического лечения.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что больные с ХБП на заместительной диализной терапии, страдающие тяжелым, резистентным к медикаментозной терапии ГПТ, имеют нарастающее по мере его прогрессирования снижение МПК, в большей степени выраженное в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра. В предоперационном периоде у большинства пациентов регистрируется остеопенический синдром преимущественно в костях с выраженным кортикальным слоем. Прогрессирующее снижение МПК при динамическом выполнении ДРА может служить дополнительным аргументом в пользу хирургического лечения ГПТ. Успешная ПТЭ приводит к снижению ПТГ в крови, нормализует кальций-фосфорный обмен и способствует восстанов-

лению минеральной костной массы, причем тяжесть остеопенического синдрома в предоперационном периоде предсказывает интенсивность послеоперационного восстановления минеральной костной массы.

Ограничение исследования

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его ретроспективный характер, небольшой объем анализируемой группы с включением пациентов из одного центра, различные сроки динамического наблюдения за МПК, а также различный объем хирургического вмешательства и неоднородную послеоперационную функцию ОПЖ. Отсутствие репрезентативного размера выборки в некоторой степени ограничивает использование полученных закономерностей во всей популяции подобных больных. Представляется целесообразным продолжение исследования в этом направлении с вовлечением большой когорты пациентов и параллельным расширенным спектром параметров, информирующих о состоянии костного обмена.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913 – 921. doi: 10.2215/CJN.06040710
2. *Pappenheimer AM, Wilens SL.* Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. *Am J pathol* 1934; 11 (1): 73 – 91.
3. *Albright F, Baird PC, Cope O, Cockrill JR.* Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 1934; 187: 49 – 65.
4. *Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K., Saran R., Do T., Fryzek J.* International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol* 2015. Article ID 184321, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/184321>
5. *Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K.* Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 10 pages. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10390917>
6. *El-Husseini A., Wang K., Edon A.A., Sawaya B.P.* Parathyroidectomy-A last resort for hyperparathyroidism in dialysis patients. *Semin Dial* 2017; 30: 385 – 389. <https://doi.org/10.1111/sdi.12632>
7. *Ветчинникова О.Н.* Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // Эффективная фармакотерапия (урология и нефрология). – 2013. – №44. – С.26 – 39.
Vetchinnikova O.N. Giperparatireoz pri hronicheskoj bolezni pochek. *Effektivnaya farmakoterapiya (urologiya i nefrologiya)* 2013; 44: 26 – 39. (In Russ).
8. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp* 2013; 3(1): 1 – 150.
9. *Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н., Герасимчук Р.П., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Гуревич К.Я., Федосеев А.Н.* Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред.: Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.А. Козловской. – М., 2016. – С. 687 – 709.
Ermolenko V.M., Volgina G.V., Mibajlova N.A., Zemchenkov A.Y., Rysnyanskiy V.Y., Vetchinnikova O.N., Geramsichuk R.P., Kotenko O.N., Sbutov E.V., Gurevich K.Ya., Fedoseev A.N. Lechenie mineral'nyh i kostnyh narushenij pri hronicheskoj bolezni pochek. V kn.: *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii* / Pod red.: E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. – М., 2016. – С. 687 – 709. (In Russ).
10. *Stanbury S.W., Lumb G.A., Nicolson W.F.* Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1960; 1: 793 – 798.
11. *Alveryd A.* Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand* 1968; 389: 1 – 120.
12. *Wetmore J.B., Liu J., Do T.P., Lowe K.A., Ishani A, Bradbury B.D., Block G.A., Collins A.J.* Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1):103-111. doi: 10.1093/ndt/gfv291
13. *Komaba H., Taniguchi M., Wada A., Iseki K., Tsubakihara Y., Fukagawa M.* Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88: 350-359.
14. *Ishani A., Liu J., Wetmore J.B.* Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (1): 90 – 97. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03520414>
15. *Lin H.-C., Chen C.-L., Lin H.-S., Chou K.-J., Fang H.-C., Liu S.-I., Hsu C.-Y., Huang C.-K., Chang T.-Y., Chang Y.-T., Lee P.-T.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80 (4): 508 – 515. <https://doi.org/10.1111/cen.12333>
16. *Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T., Yamaguchi T., Hattori T., Sekita K-L., Kaji H., Hattori S., Kobayashi A., Chihara K.* Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res*. 2003; 35: 259 – 264. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39483>
17. *Ma L, Zhao S, Li Z.* Effects of parathyroidectomy on bone metabolism in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2017 <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1354256>
18. *Nickolas T.L., Stein E.M., Dworakowski E., Nishiyama K.K., Komandab-Kosseb M., Zhang C.A., McMahon D.J., Liu X.S., Boutroy S., Cremers S., Shane E.* Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*.

2013; 28(8):1811 – 1820. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1916>

19. *Bandeira F, Cassibba S.* Hyperparathyroidism and bone health. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(7): 48 – 51. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0523-2>

20. *Fang L., Wu J., Luo J., Wen P., Xiong M., Cao J., Chen X., Yang J.* Changes in bone mineral density after total parathyroidectomy without autotransplantation in the end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology* 2018; 19: 142 – <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0934-1>

21. *Lim C.T.S., Kalaiselvam T., Kitan N., Gob B.L.* Clinical course after parathyroidectomy in adults with end-stage renal disease on maintenance dialysis *Clinical Kidney Journal*, 2017: 1-5. doi: 10.1093/ckj/sfx086

22. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(1): 1 – 59.

Дата получения статьи: 21.06.2019

Дата принятия к печати: 08.08.2019

Submitted: 21.06.2019

Accepted: 08.08.2019