

Как развивался EVOLVE

Обзор одного исследования

А.Ю. Земченков^{1,2}

¹ Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

How has EVOLVE evolved

Single study review

A.Yu. Zemchenkov^{1,2}

¹ I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, кальцимитетики, цинакалцет, этелькалцетид, EVOLVE

Резюме

В обзоре рассмотрены публикации первичных и вторичных результатов крупнейшего рандомизированного исследования EVOLVE, оценивавшего влияние терапии цинакалцетом на сердечно-сосудистые исходы среди 3883 пациентов на протяжении до 5,6 лет. Несмотря на нейтральный результат по первичной составной конечной точке, серия вторичных анализов открывает возможность предложить пути повышения эффективности терапии, которые, впрочем, требуют подтверждения в специально организованных исследованиях. Улучшение (или тенденция к улучшению) сердечно-сосудистых исходов получено (1) при ограничении времени наблюдения полугодом после приема последней дозы препарата; (2) у пациентов старше 65 лет; (3) при снижении в ходе терапии уровня FGF23; (4) при учёте только "не-атеросклеротических" сердечно-сосудистых событий (5) у пациентов с исходным ПТГ ниже 900 пг/мл, (6) при исходном сроке диализа менее 2 лет. Последние два фактора указывают на меньшие риски наличия автономных аденом. Обсуждены возможные эффекты в отношении артериальной гипертензии, переломов, а также зависимость эффектов от уровней (терапии препаратами) витамина D, уровня кальция в диализирующем растворе. Трактовка результатов EVOLVE затруднена еще и тем, что протокол ставил целью снижение ПТГ до 300 пг/мл, тогда как Рекомендации KDIGO 2009 и их обновление 2017 года целевым уровнем определяет диапазон 300-600 пг/мл. Поиск оптимальной тактики применения кальцимитетиков актуализируется появлением в группе внутривенного препарата – этелькалцетида, обеспечивающего 100%-ную комплаентность пациента. Возможно, за счет пути введения препарата в прямом сравнении цинакалцета и этелькалцетида получена большая эффективность последнего, как и более высокая частота осложнений – в одинаковой степени – примерно на 10%.

Abstract

The review scrutinize the publication of primary and secondary results of one of the largest randomized trial in nephrology EVOLVE, which assessed the effects of treatment with cinacalcet or placebo in 3883 patients with secondary hyperparathyroidism on cardiovascular outcomes with follow-up up period of 5.6 years. Despite neutral results in primary end-point, the series of secondary analyses revealed the possibilities to suggest the ways for improving the efficiency of antihyperparathyroid strategies,

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

Correspondence to: Zemchenkov Alexander. 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia
Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

which nevertheless require special trials. The improvements in cardiovascular outcomes were observed: (1) while limiting the follow-up period to six months after treatment termination; (2) in patient older than 65 years; (3) while the FGF23 level decreased by >30% during the treatment; (4) while accounting only for "non-atherosclerotic" cardiovascular events; (5) in patients with baseline PTH level below 900 pg/ml; (6) in patients with baseline dialysis shorter than 2 years. The two latter factors indicate a lower probability of the development of autonomous adenomas. The results concerning hypertension and fractures are discussed as well as the dependence of cinacalcet effects from calcium dialysate concentrations and the vitamin D levels or VDRA therapy. The interpretation of EVOLVE results are further complicated due to the difference in protocol defined goals in PTH level (below 300 pg/ml) and target range of PTH, defined in current KDIGO guidelines (both 2009 and 2017 update). The searching of optimal practice of calcimimetics use are being actualized by recent improvement of intravenous drug in the class – etelcalcetide ensuring 100% compliance by route of administration; perhaps, it is the reason for its higher efficiency in head-to-head comparison as well as for higher incidence of side effects frequency – both approximately by 10

Key words: hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, etelcalcetide, EVOLVE

Как известно, драконов не существует. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, три типа драконов: нулевые, отрицательные и мнимые. Все они, как уже было сказано, не существуют, однако каждый – на свой особый манер.
Станислав Лем
"Вероятностные драконы"

Как известно, первичные результаты крупнейшего исследования EVOLVE были негативными [20]. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, несколько предварительно установленных протоколом первичных и вторичных аналитических подходов. Серия последующих публикаций раскрывает перед нами условия и результаты применения цинакалцета у почти 4000 пациентов в нескольких странах мира на протяжении почти 8 лет. Безусловно, эта аналитика, не являясь твердым доказательством, несет в себе много важных выводов, позволяющих выстраивать современные алгоритмы коррекции минеральных и костных нарушений.

Первичная публикация результатов EVOLVE

Первичная публикация в самом конце 2012 года констатировала: рандомизация в группу лечения цинакалцетом в сравнении с плацебо не привела к снижению частоты первичной конечной точки исследования, в качестве которой был определен составной исход: смерть, инфаркт миокарда, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, развитие сердечной недостаточности или заболевания периферических сосудов. Протокол исследования был разработан к 2006 годуⁱ, и целевым уровнем ПТГ в то время Клиническими рекомендациями KDOQI (2003) был определен диапазон 150-300 пг/мл [44]. Этот

основанный почти полностью на мнении экспертов диапазон был ориентирован не на достижение твердых клинических исходов, а на недопущение морфологической картины выраженного гиперпаратиреоза, что совсем не обязательно содействует достижению благоприятных пациент-ориентированных результатов, как стало ясно уже ко времени выхода Клинических рекомендаций KDIGO (2009) [32]. Но в 2006 году в протоколе EVOLVE критерием включения был определен уровень ПТГ выше 300 пг/мл без указания на ограничение сверху. Дополнительными ограничениями служили только гипокальциемия ниже 2,1 ммоль/л и паратиреоидэктомия (ПТЭ): менее 3 месяцев назад и "ожидаемая" (?) в течение следующих 6 месяцев. В результате медиана ПТГ на старте составляла 692 пг/мл (10÷90% диапазон – 363-1694 пг/мл), общий кальций – 2,45±0,18 ммоль/л, фосфаты – 2,10±0,45 ммоль/л. Среди пациентов из России, составивших 7,3% популяции EVOLVE, уровни кальция (2,50±0,23 ммоль/л) и фосфатов (2,26±0,52 ммоль/л) были самыми высокими. 41% пациентов имели исходный уровень ПТГ в диапазоне 300÷600 пг/мл, 24% – 600÷900 пг/мл, 14% – 900÷1200 пг/мл и 21% – выше 1200 пг/мл [20].

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Вызовом для исследователей явилось то обстоятельство, что клиническая картина довольно ясно указывала на то, к какой группе принадлежит пациент, и из-за появившейся доступности коммерческого цинакалцета в ряде стран существенное число пациентов из группы плацебо (20%) выходило из исследования. Вместо планировавшихся четырех исследование шло более 6 лет, поскольку его окончание было запланировано (исходя из необходимой статистической мощности) при достижении 1882 конечных точек [22]. Предполагавшийся средний срок ожидания этих событий у каждого пациента сместился с первоначальных 2,5 лет до четырех, а затем – до 5,4 годаⁱⁱ.

i <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

ii <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

Медиана суточной дозы цинакалцета составила 55 мг (10÷90% диапазон – 28÷130 мг).

Первичная конечная точка была достигнута у 48,2% пациентов в группе цинакалцета и в 49,2% в группе плацебо, с учётом стратификации по странам проведения исследования и наличию диабета относительный риск составил 0,93; (95% доверительный интервал [ДИ] 0,85÷1,02; $p=0,11$) – таким образом, семипроцентное снижение риска не достигло статистической значимости. При проведении вторичного анализа с коррекцией на исходные характеристики пациентов было получено значение 12% снижения риска составной конечной точки и 14% снижение риска смерти, которые были статистически значимыми, но не могут рассматриваться как первичный результат исследования и не несут в себе весомости доказательства первичного результата. При раздельном анализе рисков компонентов составной конечной точки также не было получено различий в отношении инфаркта миокарда, смерти, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии и заболеваний периферических сосудов. Вторичными конечными точками было время до развития компонентов первичной конечной точки, для которых также не было получено различий.

Исследование было длительным; принципы доказательной медицины отдадут предпочтение анализу *intention-to-treat* (по протоколу – исходному "намерению лечить"), то есть пациент, получивший хотя бы одну дозу исследуемого препарата остается в группе наблюдения до конца исследования независимо от того, как долго он продолжает прием лекарства. В результате пациенты, рандомизированные в группу активного лечения, но быстро прервавшие его, "размывают" эффект, получаемый (возможно) в подгруппе пациентов, продолжающих прием препарата весь период наблюдения или существенную его часть. Учесть это обстоятельство помогает *Lag-Censoring Analysis* (LCA) – анализ с прекращением наблюдения через избранный интервал (6 месяцев в EVOLVE) после фактической остановки лечения. В результате события, произошедшие после этого срока, не учитываются в анализе исходов, что, с одной стороны, "очищает" исследуемую группу от фактически не лечившихся пациентов, а с другой стороны, возможно, смещает исследуемую популяцию в сторону "рафинированной" – более удобной для исследования группы, исключая пациентов с побочными реакциями/неэффективностью препарата, вынудившие часть пациентов отказаться от его применения [61]. Более того, в группе плацебо паратиреоидэктомия проводилась в 4 раза чаще, а этой операции с большей частотой подвергались пациенты более молодые и менее коморбидные; тем самым плацебо группа смещалась в сторону большей коморбидности и худших шансов на выживание. Аналогичное смещение могло произойти при LCA анализе в отношении частоты переломов: в ITT анализе снижение частоты

на 11% не достигло достоверности ($p=0,22$), а при цензурировании через 6 месяцев после прекращения приема препарата оценка снижения частоты составила 28% ($p=0,009$); при этом более быстрое выбытие из исследования молодых пациентов из плацебо группе при ПТЭ искусственно увеличивало долю пациентов старшего возраста с большими шансами на переломы.

Таким образом, LCA имеет ограничения на трактовку в качестве доказательной базы для выводов. В исследовании EVOLVE анализ LCA дал для части исходов статистически значимое снижение рисков: первичной точки – на 15%, сердечной недостаточности – на 28%, смерти – на 17%.

Первичная публикация результатов EVOLVE представляет и "биохимический" эффект терапии в качестве суррогатного исхода. Уровень паратормона от медианы 692 пг/мл снизился чуть более чем наполовину в течение первого года, но из-за постепенного снижения уровня ПТГ также и в группе плацебо (примерно на 30% – вероятно, из-за возросшего внимания к пациентам) различие в снижении ПТГ между группами ко второму году не превышало 40%. Возможно, по той же причине первоначальное снижение уровня фосфатов на 15% в группе цинакалцета через полтора года не отличалось от такового в группе плацебо. После первоначального снижения кальциемии к медиане 2,2 ммоль/л (от исходного уровня 2,45 ммоль/л) уровень кальция вернулся к медиане 2,35 ммоль/л через полтора года, а в группе плацебо не менялся на протяжении исследования.

Возможно, из-за сложности восприятия еще один анализ результатов EVOLVE авторами перенесен в приложение к первичной публикации, а читателями мало замечен – *inverse probability of censoring-weighted analysis* (IPCWA) – анализ с учетом обратной вероятности взвешенного цензурирования, который может иметь значения для целей данного обзора. Основаниями для прекращения терапии в исследовании была трансплантация почки, паратиреоидэктомия и переход на коммерчески доступный цинакалцет. Понятно, что не все пациенты исходной группы имели равные шансы на такие исходы в силу своего возраста, исходного уровня ПТГ (вероятно, связанного с уровнем автономности аденомы железы) и других факторов. Каждому пациенту присваивается весовой коэффициент, обратно зависящий от предсказанной вероятности прекращения терапии; последняя рассчитывается в отдельных анализах вероятной комплаентности пациентов в зависимости от исходных факторов. Если выделить пациентов с минимальными шансами на "мешающие" благоприятному исходу обстоятельства (что и делает названный анализ), можно получить условную группу пациентов с наибольшей вероятностью на благоприятный исход и придать ей в общем анализе больший вес. IPCWA для EVOLVE дал статистически достоверное 10%

снижение риска для каждого из оснований цензурирования (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет), а при учете любого из этих оснований – 14% снижение риска достижения первичной конечной точки. Использование этого анализа приемлемо лишь в случае подтверждения одинакового прогноза для пациентов, прекративших терапию, и пациентов, продолжавших лечение; такого подтверждения в публикациях EVOLVE не представлено [61].

В заключении к первичной публикации результатов авторы, признавая "неопределенный" результат исследования, подчеркивают, что оно имело сильные стороны (включая различные географические регионы проведения и реальную практику сопутствующего лечения, длительный срок проведения с очень низким уровнем потери пациентов из наблюдения и отдельную регистрацию сердечно-сосудистых событий), но обладало и определенными ограничениями: статистическая мощность была снижена в результате более низкой в сравнении с ожиданиями частотой событий (что потребовало продления исследования), до 20% пациентов из плацебо-группы перешли на коммерческий цинакалцет, произошел дисбаланс в рандомизации по возрасту (группа цинакалцета была в среднем старше на 1 год).

Означает ли это, что помимо информации о минимальном и статистически пограничном влиянии на риски твердых исходов мы не сможем вынести из этого крупнейшего исследования никаких выводов? Безусловно – нет.

Уже в приложении к первичной публикации можно рассмотреть определенные условия, в которых эффект терапии был, возможно, лучшим.

При непредусмотренном первичным протоколом разделении на подгруппы по исходному уровню ПТГ оценки рисков оказываются различными: при ПТГ менее 900 пг/мл (64% популяции) имеется тенденция к снижению риска достижения первичной конечной точки (хотя она и не достигает статистической значимости), при ПТГ выше 900 пг/мл такая тенденция отсутствует. Аналогична ситуация со сроком диализа: статистически пограничная тенденция к снижению рисков наблюдалась при сроках лечения диализом менее двух лет. Сочетание этих двух факторов, возможно, указывает, что положительный эффект достигался при относительно ранних стадиях гиперплазии паращитовидных желез, когда на них сохраняется достаточное количество рецепторов к кальцину (а также – к витамину D). Железа, достигшая стадии высокой автономности, перестает быть чувствительной к влияниям, реализуемым через рецепторы к кальцину и к витамину D.

Выделенная *post hoc* группа пациентов, получавших на старте исследования препараты витамина D (59% популяции), также имела пограничное снижение риска достижения первичной конечной точки (0,89; 95% ДИ 0,79÷1,00).

Еще одно *post hoc* разделение по возрасту позволило выделить группу, для которой риски при терапии цинакалцетом были достоверно ниже (0,74; 95% ДИ 0,63÷0,86) – пациенты старше 65 лет (26% популяции). Пациенты моложе 65 лет не демонстрировали ни малейшей тенденции к улучшению выживаемости (0,99; 95% ДИ 0,88÷1,11).

Результаты подобных разделений пациентов на группы после проведения исследования (*post hoc*) не считаются доказательными, поскольку подвержены риску предвзятости (смещения): причинно-следственная связь не может быть установлена; не исключено, что оба явления, между которыми установлена связь, отражают какой-то иной (иные) фактор, являющийся причиной для обоих.

Пациенты старше и моложе 65 лет

Анализу причин различия в эффекте цинакалцета в разных возрастных группах была посвящена отдельная публикация [49]. Старшие пациенты ожидаемо в большей степени были отягощены сердечно-сосудистой патологией на старте исследования, и одним из объяснений могла бы быть низкая исходная частота сердечно-сосудистых событий у молодых, но отчетливое снижение рисков в старшей группе при полном отсутствии снижения рисков в более молодой группе делает такое предположение маловероятным. В дополнение к сравнению рисков достижения составной точки, представленной в первичной публикации, приведены сравнения рисков по её компонентам, по большинству из которых отмечено снижение рисков у старших пациентов, но ни по одному – у пациентов моложе 65 лет (Таблица 1).

Таблица 1 | Table 1

Различия в эффекте цинакалцета на снижение рисков в старшей и более молодой группе Difference in the cinacalcet effect on the risk-lowering in the older and younger age groups

Конечные точки исследования	относительный риск в группе цинакалцета в сравнении с плацебо; 95% доверительный интервал	
	моложе 65 лет	старше 65 лет
Первичная составная точка	0,99; 0,88÷1,11	0,74 ; 0,63÷0,86
Смерть от любой причины	1,01; 0,88÷1,16	0,73 ; 0,62÷0,86
Инфаркт миокарда	1,20; 0,92÷1,57	0,60 ; 0,43÷0,85
Нестабильная стенокардия	0,66; 0,43÷1,03	1,19; 0,62÷2,29
Сердечная недостаточность	0,82; 0,64÷1,03	0,76; 0,56÷1,05
Болезни периферических сосудов	0,99; 0,76÷1,28	0,69 ; 0,49÷0,96
Полужирным шрифтом выделены риски, значительно отличающиеся от 1		
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [49]		

Когда данные были цензурированы по ко-интервенциям, снижающим уровень ПТГ (трансплантация почки, ПТЭ и начало приема коммерческого цинакалцета), соотношение эффекта цинакалцета на достижение первичной точки у пожилых и более молодых пациентов не изменилось. При этом следует отметить частота ко-интервенций, снижающих уровень ПТГ, в группе плацебо была несравненно чаще в молодых: ПТЭ 5,5 в год и 1,7 в год; АТП – 7,1 в год и 2,0 в год. Это могло изменять соотношение рисков.

Исходами, связанными с прогрессированием ВГПТ, в EVOLVE определены время до ПТЭ и время до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ, определяемого по первому из трёх событий: (1) ПТГ > 1000 нг/мл при уровне кальция выше 2,6 ммоль/л в двух определениях или (2) в одном определении, но с назначением коммерческого цинакалцета (в пределах 2 месяцев) или (3) ПТЭ.

У пациентов старшего возраста редко проводились ПТЭ, возможно поэтому эффект цинакалцета на снижение частоты ПТЭ был замечен только в младшей группе, но при анализе времени до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ цинакалцет был одинаково эффективен в старшей и младшей группах: 0,46; 95%ДИ 0,31÷0,69) и (0,43; 95%ДИ 0,36÷0,51).

У пожилых длительность терапии была короче (медианы 16 [10-90% 2-49] и 23 [2-52] месяца, а доза – ниже (медианы 46 [26-109] и 58 [29-136] мг/сутки, при том, что абсолютное снижение ПТГ было похожим в двух группах.

Различие в эффектах цинакалцета у пожилых и молодых могла быть обусловлена различной *подверженностью негативным эффектам* вторичного гиперпаратиреоза в различных возрастных группах. Эффект изменения минерального метаболизма, вызванный цинакалцетом, на кальцификацию интимы и меди артерий может быть снижен у молодых [58], поскольку исходная кальцификация, а также факторы, способствующие её прогрессированию (возраст и диабет), у них менее выражены. Соответственно, *подверженность позитивному эффекту* цинакалцета у молодых может быть ниже. Кроме того, существует связь между деминерализацией кости и кальцификацией сосудов; оба процесса более выражены у пожилых [41], что также может объяснять различия в эффекте цинакалцета. В культуре человеческих сосудистых гладкомышечных клеток кальцимитетик повышал экспрессию кальций-чувствительных рецепторов и подавлял минерализацию [29].

Таким образом, весьма вероятно, что данные анализа отражают

истинное различие в эффекте цинакалцета у пожилых и молодых, а не смещение рисков в результате естественных ограничений дизайна исследования или статистических артефактов. Частота побочных специфических эффектов (тошнота, рвота, гипокальциемия) – оказалась одинаковой в обеих возрастных группах.

Эффект цинакалцета на атеросклеротические и не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события (АСС и не-АСС)

Помимо возрастных аспектов еще одной попыткой найти эффективные (с позиции твердых пациент-ориентированных исходов) точки воздействия цинакалцета был анализ его влияния на частоту АСС и не-АСС [64]. При летальности в 19,3% в США 42% смертей были отнесены к сердечно-сосудистым [62]. При этом внезапная смерть зафиксирована в 27% случаев, а инфаркт миокарда – только в 5%. С патогенетической точки зрения вклад атеросклероза в возрастающее бремя сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с ХБП неясен, а важными являются другие процессы – миокардиальный фиброз и сосудистая кальцификация, что подтверждается и результатами оценки эффекта гиполипидемической терапии у пациентов на диализе [63]. Поскольку лишь в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе в EVOLVE удалось показать 12%-ное снижение риска, авторы предположили, что статистическая мощность исследования оказалась недостаточной из-за того, что в конечных точках были объединены АСС и не-АСС. В EVOLVE для разделения сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические использована классификация, разработанная для исследования SHARP (оценивавшее эффекты гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП [12] (Таблица 2).

Таблица 2 | Table 2

Разделение сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические

The accounting for "atherosclerotic" compared to "non-atherosclerotic" cardiovascular events

атеросклеротические сердечно-сосудистые события	не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события
инфаркт миокарда	сердечная недостаточность
ишемический инсульт	геморрагический инсульт
госпитализация из-за нестабильной стенокардии	фатальная эмболия легочной артерии
периферические сосудистые события	внезапная смерть
смерть при сосудистом вмешательстве	сердечно-сосудистая смерть по неизвестной причине
другие фатальные сердечно-сосудистые события	другие фатальные сердечно-сосудистые события

Таблица составлена по информации из публикации Wheeler D.C. et al. [64]

В скорректированном на более чем 20 факторов регрессионном анализе времени до первого фатального или нефатального сердечно-сосудистого события терапия цинакалцетом была связана с частотой данных событий на 10% меньшей, чем в группе плацебо (95% ДИ 0÷19%); аналогичный анализ в отношении сердечно-сосудистой смерти дал номинально статистически значимое снижение риска на 16% (95%ДИ 2÷28%)ⁱⁱⁱ. В нескорректированном (ПТГ) анализе терапия цинакалцетом была связана со статистически пограничным снижением частоты не-АСС ($p=0,062$), тогда как различия в частоте АСС не было ($p=0,411$).

Риск не-АСС был ниже на 16% (95%ДИ 4÷26%), а снижение риска АСС не достигла статистической значимости – 12% (95%ДИ -1÷ +24%).

Таким образом, результат, по заключению авторов, остался неопределенным, но указывал на вероятность большей относительной выгоды от терапии цинакалцетом в отношении не-атеросклеротических событий. В качестве дополнительного аргумента в пользу большей значимости не-АСС для диализных пациентов авторы приводят результаты исследования SHARP, продемонстрировавшего снижение эффекта гиполипидемической терапии (направленной против АСС) в подгруппах по мере снижения функции почек с полным нивелированием эффекта у диализных пациентов [12]. Некоторая неопределенность ряда заключений EVOLVE может быть связана не только со значительным выбытием и перетоком пациентов в другой статус (с учетом понижающих ПТГ ко-интервенций), но и смещением "классических" атеросклеротических (для общей популяции) событий в сторону не-атеросклеротических механизмов. В опубликованном анализе акцент сделан на несвязанных с процессом лечения диализом факторах (учтены преимущественно исходные характеристики); возможно, учет и коррекция ряда показателей (в первую очередь, МКН-ХБП) позволит выделить пациентов с лучшими шансами на успех терапии цинакалцетом или определить ко-интервенции, эти шансы повышающие уже в ходе терапии.

ⁱⁱⁱ обозначая статистическую значимость "номинальной" авторы EVOLVE в настоящей и других публикациях подчёркивают, что принципы доказательной медицины не позволяют приводить результаты анализа, скорректированного на исходные и другие параметры, в качестве доказательства, если первичные результаты рандомизированного испытания не дали определенных результатов; в таких случаях результаты анализа рассматривают как "генерирующие новые гипотезы" для проверки в последующих специально спланированных исследованиях.

Течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе и эффекты цинакалцета

Отчасти этой задаче посвящен еще один анализ, дающий оценку течения ВГПТ в группах EVOLVE [48]. В отношении течения ВГПТ были избраны три исхода – (1) ПТЭ, (2) тяжелый рефрактерный (unremitting) ПТГ, (3) начало приема коммерческого цинакалцета (последнее относилось, в основном, к группе плацебо), хотя это и было отклонением от протокола. В протоколе не было определено ни биохимических, ни клинических критериев для проведения ПТЭ. В ходе исследования стало ясно, что основания для решения о ПТЭ широко варьируют по центрам, странам и среди лечащих врачей (в группе плацебо шансы на ПТЭ для пациентов в России были в 2,2 раза, а в Канаде – в 3,7 раза выше, чем в США, несмотря на близкие исходные уровни ПТГ). Это явилось основанием для определения составной конечной точки, нивелирующей эти различия – тяжелого рефрактерного ПТГ (который также называют третичным или [неподавляемым] – nonsuppressible). Эта конечная точка исследования в соответствии с рекомендациями KDIGO [32] (2009) определена как достижение первого из трех событий:

- ПТГ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в двух последовательных тестах;
- ПТГ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в одном определении с назначением коммерческого цинакалцета в течение 2 месяцев;
- паратиреоидэктомия.

Данная публикация результатов EVOLVE описывает две различные истории: (1) практику применения цинакалцета по установленному протоколу и в условиях неограниченного доступа к препарату в популяции и (2) историю естественного течения ВГПТ в сопоставимой популяции, цинакалцет для которой был доступен только в случае выхода из исследования для получения коммерческого цинакалцета.

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Медиана дозы цинакалцета (диапазон 10÷90%) составила в EVOLVE 55 (28÷130) мг, 38% пациентов достигли максимальной дозы в 180 мг/сутки (титрование дозы по протоколу шло в попытке достичь уровня ПТГ ниже 300 пг/мл, если ранее титрование не останавливали побочные эффекты). Целевым уровнем ПТГ в настоящее время не является диапазон 150÷300 пг/мл, каким он был установлен в протоколе в 2006 году в соответствии с действовавшими в то время рекомендациями K/DOQI [44] (2003). В рекомендациях KDIGO [32] 2009 целевым уровнем определен диапазон в 2÷9 верхних границ нормы (130-585 пг/мл), этот уровень повторён в частичном обновлении рекомендаций 2017 года.

Поэтому с позиций сегодняшнего дня нам несколько затруднительно оценивать результативность EVOLVE с точки зрения возможности достижения изменившегося целевого диапазона ПТГ. Не исключено, что следование более мягким целевым диапазонам ПТГ и общего кальция привело бы к меньшей частоте побочных эффектов (тошнота и гипокальциемия), вынудившим 16% пациентов прекратить прием препарата. Неясным остается и значение гипокальциемии, вызванной цинакалцетом, с точки зрения рисков фатальных аритмий; известно, что гипокальциемия вне терапии кальцимиметиками связана с такими рисками. В большом наблюдательном исследовании из Тайваня изолированная гипокальциемия (<2,1 ммоль/л) повышала риск смерти у пациентов на гемодиализе на 38%, в сочетании с ПТГ выше 300 пг/мл – на 46%, а в сочетании с ПТГ ниже 150 пг/мл – на 77% [39]. Аналогичные данные получены в том же регистре в отношении пациентов на перитонеальном диализе [40]. Непонятным остается другое: несмотря на то, что

гипокальциемия и другие дозозависимые осложнения были серьезным ограничением для применения цинакалцета, а рекомендации KDIGO 2009 года целевым уровнем ПТГ определяли 2÷9 верхних границ нормы

Таблица 3 | Table 3

Интервенции в отношении ПТГ в EVOLVE Interventions related to hyperparathyroidism in the EVOLVE

		цинакалцет (n=1948)	плацебо (n=1935)
прекратили прием		1300 (67%)	1360 (71%)
по протокольным причинам	Всего	738	619
	АТП	260	230
	ПТЭ	47	148
	низкий ПТГ	101	8
	Са<1,88 ммоль/л	22	2
	побочные реакции	308 (16%)	229
не по протоколу (решение пациента, администратора, потеря контакта)		562	746
Доля пациентов на D – исходно 58%, (эквивалентная доза парикальцитола, исходная – 17±14 мкг/неделю)	1-ый год	55% (15±17 мкг)	65% (19±16 мкг)
	2-ой год	52 (16±16 мкг)	66% (20±21 мкг)
Доля Са-содержащих ФСП (от исходной доли 53%)	1-ый год	60%	51%
	2-ой год	58%	49%
ПТЭ		140 (7%)	278 (14%)
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]			

Таблица 4 | Table 4

Исходы, характеризующие прогрессирование ПТГ в группах цинакалцета и плацебо и связанные с ним факторы

Outcomes characterizing the hyperparathyroidism in the cinacalcet and placebo groups and their related factors

исходы, характеризующие ПТГ	значимые параметры в скорректированной модели множественной регрессии	относительные риски трёх исходов в группах	
		цинакалцет	плацебо
ПТЭ	возраст (на +1 год)	0,97 (0,96÷0,98)	0,99 (0,98÷1,00)
	ССП в анамнезе		0,5 (0,4÷0,8)
	использовали Са-ФСП		1,36 (1,05÷1,75)
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	2,79 (2,23÷3,49)	2,10 (1,78÷2,47)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)		1,13 (1,05÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,12)	1,07 (1,06÷1,08)
переход на коммерческий цинакалцет (вне исследования)	использовали Са-ФСП		0,67 (0,55÷0,83)
	СН в анамнезе	1,48 (1,09÷2,00)	
	диагн. АД (на +10 ммHg)	1,11 (1,01÷1,21)	
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	1,52 (1,25÷1,86)	1,68 (1,45÷1,96)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,03 (1,02÷1,05)	
тяжелый рефрактерный ПТГ	возраст (на +1 год)	0,99 (0,98÷1,00)	
	ПТЭ в анамнезе		1,65 (0,44÷0,96)
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	3,20 (2,71÷3,79)	4,31 (3,75÷4,94)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)	1,16 (1,05÷1,29)	1,15 (1,08÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,11)	1,08 (1,07÷1,09)
	диагн. АД (на 10 ммHg)	1,14 (1,04÷1,25)	
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]			

(150÷600 пг/мл), сопредседатели и члены рабочей группы KDIGO (СКД-MBD), являясь соавторами РКИ по оценке эффективности нового кальцимиметика этелькалцетида (проведенных в 2013-2016 годах) [17, 16], вновь определили целевым уровнем ПТГ 100(!)-300 пг/мл.

Терапией препаратами витамина D (в среднем – эквивалентной 17 мкг/неделю парикальцитола дозе) были охвачены более половины пациентов, и эта доля в ходе исследования лишь незначительно снизилась на фоне терапии цинакалцетом (Таблица 3) и незначительно увеличилась в плацебо. Почти 90% пациентов принимали ФСП, более половины – кальций-содержащие, причем доля последних в группе цинакалцета в ходе исследования увеличилась. Аналогичная картина наблюдалась и в более поздних двух параллельных исследованиях с этелькалцетидом (2017) [17].

Паратиреоидэктомию перенесли 7% пациентов из группы цинакалцета и 14% из группы плацебо. Частота ПТЭ по странам различалась втрое; в российской группе была самой высокой: 9,3% в год в подгруппе плацебо и 4% в год в подгруппе цинакалцета (чуть ниже – в Австралии). Возможные причины и последствия этого не проанализированы в публикации, но именно в этих двух странах в первичном анализе по протоколу отмечалась наиболее выраженная тенденция к снижению рисков достижения первичной конечной точки в результате терапии цинакалцетом в сравнении с США (а в Австралии снижение риска на 35% и вовсе достигло статистической значимости) [20]. Возможно, к лучшим результатам терапии в ПТГ анализе эту группу пациентов привела именно адекватная доля ПТЭ (в сравнении с США, где частота ПТЭ была наименьшей). Таблица 4 представляет начальные характеристики пациентов, связанные с исходами, характеризующими ускоренное прогрессирование ПТГ в ходе исследования.

Исходы лечения в группе плацебо можно рассматривать как описание естественного прогрессирования ВГПТ (с оговоркой на то, что часть пациентов – 23% – вышла из этой группы, получая коммерческий цинакалцет). Большая скорость прогрессирования связана была с более высокой исходной гиперкальциемией и фосфатемией. Публикация рисует также "фенотип" пациента, признаваемого в исследовании как дошедшего до тяжёлого рефрактерного гиперпаратиреоза: паратгормон – 1500 пг/мл, общий кальций – 2,6 ммоль/л, фосфаты – 2,0 ммоль/л на фоне терапии препаратами витамина D (69% пациентов), ФСП (90%), в том числе, кальций-содержащими (49%). В результате терапии цинакалцетом риски развития тяжелого рефрактерного ПТГ при исходном уровне ПТГ 300÷600 пг/мл снижались в три раза, при исходном ПТГ 600÷900 пг/мл – вдвое.

Эффект терапии цинакалцетом на частоту переломов

Переломы костей – один из клинически значимых исходов у диализных пациентов. Первичный ПТГ анализ не подтвердил статистическую значимость 11% снижения риска переломов в группе цинакалцета в сравнении с плацебо [43]. С учетом сложившегося при рандомизации дисбаланса не в пользу группы цинакалцета в отношении возраста (55 и 54 лет) и доли женщин (42 и 40%) выполнен множественный регрессионный анализ, в котором достоверное снижение риска переломов достигнуто только при дополнительном включении фактора, учитывающего множественность переломов у одного пациента: ОР=0,83 (95% ДИ 0,72÷0,98). Близкие оценки рисков были получены в заранее запланированном LCA – анализе частоты переломов только в период, ограниченный временем проведения терапии + 6 месяцами после прекращения терапии: ОР=0,72 (95% ДИ – 0,58÷0,90). При разделении пациентов на возрастные группы по границе 65 лет только старшие пациенты демонстрировали снижение частоты переломов при терапии цинакалцетом: ОР 0,60 (95% ДИ 0,41÷0,88 в LCA), но не более молодые пациенты, хотя именно у них эффект цинакалцета на торможение прогрессирования ПТГ был более выраженным [48]. Интересно, что при анализе по подгруппам эффект цинакалцета на частоту переломов проявлялся у пациентов, лечившихся ФСП (-31% риска), причем в наибольшей степени – среди получавших кальций-содержащие ФСП (-45% риска); эффект взаимодействия между факторами терапии цинакалцетом и приемом Ca-ФСП в модели регрессии был значим ($p=0,009$). В этой связи представляется существенным, что риски переломов снижались у пациентов, получавших диализ с уровнем кальция в диализате 1,5 ммоль/л (-45% риска), но не среди пациентов на уровне кальция диализата менее 1,5 ммоль/л. При множественном регрессионном анализе частота переломов была связана с исходной кальциемией (+17% на каждые 0,25 ммоль/л кальция, $p=0,008$), но не была связана с исходным уровнем ПТГ, в том числе и в анализе, цензурированном по понижающим ПТГ вмешательствам (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет) – см. дополнительные файлы к публикации [43]. При этом в публикации не представлены уровни ПТГ, при которых происходили переломы, а по протоколу лечение цинакалцетом могло начаться при ПТГ чуть выше 300 пг/мл. Это сочетание фактов наводит на мысль, что переломы могли быть связаны с наличием у пациента смешанной остеодистрофии, чему не противоречат результаты исследования BONFIDE [14] (продемонстрировавшего возможность существования низкообменной остеодистрофии при относительно высоких уровнях ПТГ) – с учетом повсеместной практики пользования лабораторными наборами второго

поколения. Известно, что наборы второго поколения (выявляющие как полную молекулу ПТГ 1-84, так и фрагмент ПТГ 7-84) превышают на неопределенную и зависимую от самого уровня ПТГ долю; эта доля зависит и от применения цинакалцета [33], что в условиях старта терапии при уровнях ПТГ в середине целевого диапазона не исключают избыточного подавления функции паращитовидных желез.

Кальцифилакис и терапия цинакалцетом

Еще одним клинически важным, хотя и редким исходом, проанализированном в EVOLVE, была частота развития кальцифицирующей уремической артериопатии (Calcific Uremic Arteriopathy – CUA) – кальцифилакиса [25]. У пациентов, рандомизированных в группу цинакалцета, реже развивалась кальцифилаксия (ОР=0,31; 95% ДИ 0,13÷0,79; $p=0,014$): кумулятивно в 0,5% случаев против 1,1% к концу 4-ого года исследования. В скорректированном на начальные характеристики пациентов анализе терапия цинакалцетом снижала риски развития CUA в 4 раза, мужской пол увеличивал риски втрое, каждый следующий кг/м² ИМТ – на 9%, каждые 10 мм Hg диастолического АД – в полтора раза, дислипидемия – вдвое, ПТЭ в анамнезе – в 6 раз. Вероятно, первый и последний факторы отражают значение ПТГ для развития CUA. Следует отметить, что в EVOLVE отобраны пациенты с ПТГ >300 пг/мл, а 37% пациентов представляют США; при этом в европейском регистре (N=253) медиана ПТГ составила 147 пг/мл (ИР 72÷276) и только у 6% ПТГ была выше 600 пг/мл [18]. Возможным фактором, способствующим развитию CUA, является полиморфизм генов, кодирующих синтез рецепторов к витамину D и к FGF-23 [56].

В EVOLVE из модели в ходе пошагового исключения незначимых факторов были удалены сердечная недостаточность и сахарный диабет, а терапия варфарином, витамином D, заболевания периферических артерий не были изначально включены в модель как незначимые факторы в однофакторном анализе.

В крупном эпидемиологическом исследовании CUA в большой диализной сети, собравшей 1030 случаев развития кальцифилаксии, получена аналогичная EVOLVE частота – 3,5 случая на 1000 пациенто-лет [45]. Применение варфарина было связано со втрое большим риском CUA; среди многочисленных иных исследованных факторов значимыми оказались диабет (ОР=2,16), более высокий ИМТ (+38% риска на каждые +5 кг/м²), гиперкальциемия (+33% риска на +0,25 ммоль/л), гиперфосфатемия (+11% риска на 0,3 ммоль/л), уровень ПТГ (+12% риска на +100 пг/мл), а также терапия нутриционным витамином D (ОР=2,11) и (?) терапия цинакалцетом (ОР=2,12). Возможно, терапия цинакалцетом просто отражает выраженность ПТГ, а не является фактором, способствующим развитию

CUA, но ретроспективный дизайн исследования не позволяет доказательно сделать вывод об этой альтернативе.

Таким образом, EVOLVE, имея преимущество в дизайне исследования (РКИ) перед регистровыми исследованиями, в отношении CUA было ограничено самым набором пациентов с ВППТ, которые составляют меньшинство среди пациентов с CUA.

Склонность к кальцификации: предикторы и последствия в EVOLVE

Кальцифилаксия – крайний по остроте течения процесс кальцификации артериол. Постепенную, но несущую в себе не меньшие риски, кальцификацию сосудов относят к важнейшим факторам риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП как до [27], так и на диализе [67]. Собранные в ходе исследования EVOLVE образцы крови были исследованы по недавно разработанной методике оценки склонности к кальцификации [51]. Тест оценивает способность сыворотки крови ингибировать кальцификацию в перенасыщенном растворе кальция и фосфатов. Немедленное формирование так называемых первичных кальципротеиновых частиц (КПЧ) сменяется постепенным образованием вторичных КПЧ за время, которое зависит от содержания в крови ингибиторов кальцификации, в том числе, фетуина-А и альбумина, а также фосфатов, пирофосфатов, магния и других). Результатом измерения является T_{50} – время до половины максимального перехода КПЧ. Медиана T_{50} составила 212 (10÷90% диапазон 109-328) минут, меньшие значения соответствовали ускоренной кальцификации. Большие значения T_{50} (по квинтилям) были связаны с меньшим содержанием маркеров костной резорбции (ПТГ, N-телопептид, фосфаты) и большим содержанием маркеров неоостеогенеза (щелочная фосфатаза и ее костная фракция, 1,25-витамин-D₃). В модели множественной регрессии склонность к кальцификации (меньшее T_{50}) было связано с возрастом, мужским полом, низкими уровнями альбумина, бикарбоната, креатинина, холестерина ЛПВП, триглицеридов и 1,25-витамин-D₃ и высокими уровнями мочевины и фосфатов (но не с уровнями ПТГ, ЩФ, FGF-23). Влияние уровня фосфатов было в 5-10 раз более выраженным (по отношению к 1 стандартному отклонению параметра), чем у других показателей: больший на 0,48 ммоль/л уровень фосфатов был связан с большим на 45 минут T_{50} . Примечательно, что T_{50} не зависело от традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии.

Большее на 1 стандартное отклонение T_{50} было связано с большим на 10-22% рисками достижения первичной конечной точки, других сердечно-сосудистых событий и риском смерти от любой причины, а рост рисков развития инфаркта миокарда составил

38% [50]. Поскольку склонность в кальцификации оценивалась только на старте исследования, влияние на неё терапии цинакалцетом не могло быть оценено. На старте EVOLVE 11% пациентов имели мерцательную аритмию (вероятно, в соответствии со стандартами того времени получая варфарин) [21], что могло иметь значение для прогрессирования сосудистой кальцификации.

Уровень кальция в диализирующем растворе и сердечно-сосудистые события

В наблюдательных исследованиях гиперкальциемия связывают с развитием сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти [24], эту связь объясняют негативными гемодинамическими эффектами и снижением эластичности стенки артерии в результате кальцификации сосудов. В РКИ *Ok et al.* [46] (2016) показано, что снижение уровня кальция в диализирующем растворе (CaD) уменьшает риски сосудистой кальцификации. В EVOLVE почти половина пациентов были набраны в Северной Америке, где три четверти пациентов используют диализирующий раствор с кальцием 1,25 ммоль/л (и пятая часть – ниже 1,25 ммоль/л) – в отличие от Европы, где по 45% пациентов лечатся при уровне кальция в диализирующем растворе 1,25 и 1,5 ммоль/л, и России, где в период проведения EVOLVE две трети пациентов получали диализирующий раствор с кальцием в 1,75 ммоль/л. Таким образом, некоторые эффекты в исследовании могли быть связаны как с действительным влиянием изучаемых факторов, так и с различием популяции и диализной практики в разных странах [54]. Несмотря на существенное снижение кальциемии в ходе исследования, только минимальная часть центров изменила CaD. Несколько исследований продемонстрировали связь интрадиализного снижения кальциемии и низкого CaD с удлинением интервала QT на ЭКГ, являющимся маркером риска аритмий, в том числе фатальных (внезапная смерть) [10]. Тем не менее, в EVOLVE влияние CaD и градиента концентраций кальция (сыворотка крови-диализат) только в нескорректированном анализе были связаны с рисками достижения первичной конечной точки: +39% риска на каждое увеличение градиента на 0,5 ммоль/л; +27% риска при CaD < 1,25 ммоль/л и -25% риска при CaD > 1,25 ммоль/л (в сравнении с CaD = 1,25 ммоль/л). На 29% снижало риски внезапной смерти использование CaD > 1,25 ммоль/л. Однако в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе (а также дополнительно – на лечебную группу в исследовании) все риски полностью нивелировались. Авторы делают вывод о том, что уровни CaD и градиента уровней кальция сыворотка крови-диализат не модифицировали эффект цинакалцета на избранные исходы лечения, и не получено свидетельств тому, что индуцируемая цинакалцетом

гипокальциемия связана с рисками учащения аритмий, в том числе, фатальных. В то же время, в проведенном анализе модели скорректированы только на исходные параметры, и изменения в уровнях CaD, дозах аналогов витамина D и Ca-содержащих ФСП не учтены. Возможность выявления взаимодействия факторов (CaD-рандомизация в лечебную группу) снижена существенной частотой "ко-интервенций", снижавших выраженность ГПТ (ПТЭ, АТП, коммерческий цинакалцет) на протяжении продолжительного исследования. В ходе исследования проводился расчет скорректированного QT интервала, но анализ результатов с учетом этой информации пока не представлен в публикациях. В целом, нельзя исключить, что вероятный положительный эффект от коррекции ГПТ (в широком смысле) на твердые пациент-ориентированные исходы в исследовании EVOLVE оказался обесценен ростом рисков, связанных с гипокальциемией. Во вторичных анализах результатов по определению нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть этого предположения. В то же время, простота и доступность мер коррекции гипокальциемии (применение Ca-содержащих ФСП, препаратов витамина D и – в меньшей мере доступности – изменение CaD) делают ничем не оправданным готовность лечащих врачей мириться с индуцированной кальциеметиками гипокальциемией – тем более, что применение указанных мер синергично кальциеметикам в достижении целевых диапазонов параметров МКН-ХБП.

Эффект цинакалцета на сердечно-сосудистые исходы и уровни FGF-23

Важным в серии вторичных анализов результатов EVOLVE представляется оценка влияния цинакалцета на СССР в зависимости от динамики уровней FGF-23 в ходе терапии. До конца не определенная роль этого гормона на поздних стадиях ХБП детально обсуждается [60], в частности, в серии российских работ [4,5] и в недавнем обзоре [3]. В ходе исследования EVOLVE у 77% рандомизированных пациентов FGF-23 был измерен на старте и у 67% – также через 20 недель терапии [42]. В группе цинакалцета снижение FGF-23 на 30% и более происходило чаще, чем в группе плацебо (68% и 28%). В группе цинакалцета такое снижение FGF-23 было связано со снижением риска достижения первичной конечной точки исследования (0,82; 95% ДИ 0,69-0,98), сердечно-сосудистой летальности (0,66; 95% ДИ 0,50-0,87), внезапной смерти (0,57; 95% ДИ 0,37-0,86). В модели множественной регрессии исходная величина FGF-23 (медиана – 5555 пг/мл; 10÷90% диапазон 600-19 380 пг/мл) также была связана с риском достижения первичной конечной точки: +11% риска на каждое стандартное отклонение (по лог-шкале), но это влияние не модифицировалось терапией цинакалцетом: взаимодействие факторов $[\log(\text{FGF23}) \times \text{лечебная группа}]$ в множественной

модели регрессии незначимо ($p=0,75$), то есть, такая же зависимость наблюдалась и в группе плацебо. Интересно, что в группе плацебо произошедшее у 28% пациентов снижение FGF-23 на 30% и более не было связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов лечения. Процент снижения FGF-23 в наибольшей степени коррелировал со снижением уровня фосфатов ($r=0,519$; $p<0,001$), в меньшей – со снижением уровня кальция ($r=0,378$; $p<0,001$), в еще более слабой степени – со снижением уровня ПТГ ($r=0,214$; $p<0,001$). Снижение FGF-23 не произошло в подгруппах, где к 20-ой неделе уровни кальциемии превышали 2,37 ммоль/л, фосфатемии – 1,78 ммоль/л.

Снижение FGF-23 (на 30% и более) было связано с меньшими рисками преимущественно неатеросклеротических СС событий (внезапная смерть: -43% риска, СН: -31% риска), что могло подтверждать прямой кардиотропный эффект, продемонстрированный в других исследованиях: гипертрофия кардиомиоцитов и активация сигнальных систем [37, 60]. Альтернативными механизмами могло быть тормозящее влияние цинакалцета на сосудистую кальцификацию [55], в процессе которой участвует FGF-23, или на выраженность эндотелиальной дисфункции. Авторы не исключали и селекцию "здоровых" пациентов, если снижение FGF-23 отражало наличие неопределенного благоприятного фактора, который не мог быть (не был) учтен в исследовании.

Теоретически контроль эффекта терапии цинакалцетом на уровень FGF-23 мог бы служить критерием отбора на терапию в условиях ограниченных ресурсов, подобно тому, как FGF-23 предлагался на роль целевого параметра при оценке эффективности фосфат-снижающей терапии [36]. Пока обе концепции следует рассматривать как гипотезы, требующие подтверждения в специально спланированных исследованиях. Кроме того, FGF-23 не является доступным в настоящее время для рутинного определения в клинических и сетевых лабораториях. Сложность позитивного вмешательства в многочисленные связи МКН-ХБП демонстрирует и неожиданный эффект прямого подавления уровня FGF-23 моноклональными антителами в эксперименте, когда улучшение биохимических и костно-морфологических проявлений ГПТ сопровождалось усилением кальцификации сосудов и повышенной летальностью [59].

Эффект цинакалцета и артериальное давление

Течение артериальной гипертензии, широко распространенной у диализных пациентов, улучшается при коррекции ВГПТ в результате ПТЭ [2, 6, 38]. В отношении аналогичного эффекта терапии цинакалцетом свидетельства были менее убедительны, возможно, из-за небольшого числа пациентов в исследованиях [6, 23]. Не удается подтвердить позитивное влияние терапии цинакалцетом на жесткость артерий (по скорости проведения пульсовой

волны), являющейся патогенетической основой утяжеления артериальной гипертензии при ВГПТ [53]. В EVOLVE скорость проведения пульсовой волны не оценивалась, и суррогатным маркером жесткости артерий во вторичном анализе было избрано пульсовое давление [19]. Разделение пациентов по квинтилям исходного пульсового давления не модифицировало скорректированные риски достижения первичной конечной точки и составной сердечно-сосудистой точки, а также риски летальности. В сравнении с группой плацебо в группе цинакалцета продемонстрировано большее снижение АД к 20-ой неделе – статистически значимое, но клинически неощутимое – на 2,2 ммHg (систолическое) и на 1,3 мм Hg (диастолическое). Впрочем, преддиализное АД обладает наименьшей предсказательной ценностью в сравнении с междиализным АД и результатами мониторинга АД [9, 57]. Такие данные в исследовании EVOLVE не собирались. Таким образом, авторам не удалось выявить зависимость эффекта цинакалцета от параметров артериального давления.

Анализ изменений качества жизни в EVOLVE

Оценка качества жизни проводилась в EVOLVE при помощи инструмента EQ-5D. Как правило, подобные фармакологические исследования по оценке эффективности и безопасности не рассчитаны на подтверждение эффекта в отношении качества жизни. В первичном анализе в EVOLVE различий в динамике качества жизни не получено. В основном, снижение качества жизни было связано с анализируемыми событиями – компонентами конечных точек исследования. В скорректированном на многочисленные учтенные исходные параметры анализе рандомизация в группу цинакалцета была связана с меньшим на $0,011 \pm 0,009$ балла снижением по шкале EQ-5D (при исходном значении $0,75 \pm 0,25$ балла), что не достигало статистической значимости ($p=0,189$). В сравнении с этой величиной снижение EQ-5D у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие было значимым: инфаркт миокарда: -0,10 ($p<0,001$); заболевание периферических артерий: -0,20 ($p<0,001$); инсульт: -0,11 ($p=0,02$); переломы: -0,12 ($p<0,001$) – при оценках через 3 месяца после событий (в более ранние сроки снижение было более существенным). Оценка эффекта проведенной ПТЭ (+0,01 балла) была недалеко от эффекта рандомизации в группу цинакалцета, но не достигла статистической значимости.

Коэффициент выигрыша в паре (win ratio)

Обычный анализ "выживаемости" до составного (а не до единственного) исхода повышает статистическую мощность исследования, полнее оценивает эффект лечения, снимает вопрос о конкурирующих

рисках, однако не позволяет присвоить разные уровни значимости компонентам составного исхода. Смысловой результат искажается, если оцениваемое воздействие приводит к значительному эффекту в отношении менее важного исхода и малому эффекту в отношении важнейшего исхода. Ряд методов организуют сравнение каждого случая из лечебной группы с каждым случаем из контрольной, подсчитывая доли выигравших и проигравших в парах, что определяется сначала по важнейшему событию, а затем по менее важным, если более важное в данной паре не наступало [52]. В EVOLVE такой подход был использован с двумя градациями исходов: смерть и нефатальные сердечно-сосудистые события [11]. В нескорректированном анализе шанс на выигрыш в парах для цинакалцета достоверно не превышал единицу: 1,09 (95% ДИ 0,97-1,21). Пациентов 65 лет и старше имели статистически значимый шанс на выигрыш – 1,28 (95% ДИ 1,04-1,52) в отличие от более молодых (что подтверждалось стратифицированным анализом по квинтилям, по пятилетним интервалам и в сопоставленных по возрасту парах). Таким образом, подход выигрыша в парах подтвердил нейтральные результаты первичного анализа и позитивные результаты вторичного анализа в отношении пациентов 65 лет и старше.

Оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом

На материалах исследования EVOLVE проведена оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом в моделях Маркова (раздельно для США и Европы). Увеличение цены лечения в первичном анализе (ПТЭ) составило \$115 876 за скорректированный на качество год жизни (QALY), при том, что порогом общественной готовности платить в США считается \$100 000. При использовании данных скорректированного на исходные параметры анализа EVOLVE цена QALY уменьшилась до \$79 562 и укладывается в указанный предел. Сомнения в обоснованности скорректированного анализа изложены выше [15]. Оценки соотношения цена-эффективность для европейской популяции пациентов EVOLVE ещё не опубликованы. В европейских оценках материалов исследований до EVOLVE показатель варьировал от €57 500/QALY (Испания) до €114 700/QALY (Швейцария) [31]. При оценке цены QALY на популяции японских пациентов она оказалась ниже порога общественной готовности платить (\$50 000 за дополнительный QALY) только для пациентов, которым невозможно провести ПТЭ; для остальных цена превышала порог в 7 раз [35].

Заявление о позиции ERA-EDTA

В начале 2015 года Рабочая Группа по Минеральным и Костным Нарушениям при ХБП, учрежденная

ERA-EDTA в январе 2013 года^{iv}, подготовила заявление с изложением позиции ERA-EDTA и ERBP (Консультативного Совета Инициативы по наилучшей клинической практике в нефрологии) по вопросу терапии цинакалцетом на основе двух опубликованных мета-анализов [13, 47]. По данным 18 РКИ, включенных в анализ (7446 пациентов), цинакалцет не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую летальность (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89÷1,05 и 0,67; 95% ДИ 0,16÷2,87) – "*высокого качества свидетельство*". Достоверно снижая риск гиперкальциемии (на 77%), цинакалцет повышал риск гипокальциемии (в 7 раз), тошноты, рвоты (в 2 раза) и диареи (на 15%). Годовое лечение цинакалцетом 1000 пациентов, не снижая летальности, предотвращает 3 ПТЭ и вызывает гипокальциемию у 60 пациентов, а тошноту – у 150.

В заявлении отмечено, что по данным EVOLVE продолжительное использование цинакалцета снижает потребность в ПТЭ. Но поскольку понятию "потребность в ПТЭ" никогда не было дано систематического определения, и она не была точно заранее определена в протоколе исследования, а также в условиях неопределенности клинических преимуществ *откладывания* ПТЭ, эти наблюдения следует интерпретировать с осторожностью. Ряд наблюдательных исследований (также, впрочем, подверженных рискам смещения оценок в результате неслучайного отбора) продемонстрировали преимущество в выживаемости после ПТЭ. Свежий обзор таких исследований (по середине 2016 года) представлен в обсуждении результатов оценки эффективности инвазивных вмешательств в российской популяции пациентов [7].

В качестве рекомендаций для будущих исследований авторы предложили провести рандомизированное сравнение ПТЭ с медикаментозной терапией (и плацебо), а также проверку гипотезы EVOLVE о положительном влиянии цинакалцета у пациентов старше 65 лет.

Рекомендации, сформулированные Рабочей Группой ERA-EDTA, звучат следующим образом:

1. Мы не рекомендуем рутинное использование терапии кальцимитетиками для улучшения выживаемости пациентов с ХБП5D и биохимическими проявлениями ГПТ (1A).
2. Не существует достаточно свидетельств, чтобы предпочесть ПТЭ, терапию цинакалцетом, стандартную терапию или их комбинации для контроля вторичного ГПТ у пациентов с ХБП5D.

В Великобритании негосударственный общественный орган National Institute for Health and Care Excellence (NICE), уполномоченный министерством здравоохранения выпускать национальные рекомендации с целью унификации доступности помощи и лечебной практики, в 2007 году выпустил и в 2013 году не нашел оснований изменить

^{iv} <http://www.era-edtaworkinggroups.org/en-US/group/ckd-mbd>

рекомендации по цинакалцету^v. Цинакалцет не рекомендуется к рутинному использованию у диализных пациентов; цинакалцет рекомендуется к применению только при рефрактерном (к стандартной терапии) ВГПТ, когда ПТГ превышает 800 пг/мл, отсутствует гипокальциемия и паратиреоидэктомия противопоказана (или ее риски превышают возможные преимущества)^{vi}. Более того, продолжать терапию можно лишь в случае, если достигнуто стойкое не менее чем на 30% снижение ПТГ за 4 месяца (включая период эскалации дозы).

Выводы и перспективы

Хотя Рабочая Группа ERA-EDTA (равно как и NICE) называет негативные оценки терапии цинакалцетом свидетельствами высокого качества, нельзя не отметить, что во всех входящих в мета-анализ работах (в том числе, и в EVOLVE) присутствуют два очевидных ограничения.

1. Целевыми значениями ПТГ по протоколам является диапазон ниже 300 пг/мл, почерпнутый из Рекомендаций K/DOQI 2003 года. Следует помнить, что в K/DOQI критерием для выбора целевого диапазона явилось исключение (снижение) риска развития/прогрессирования гиперпаратиреоидной *остеодистрофии*, но не *пациент-ориентированные* исходы. В то же время, в подавляющем большинстве эпидемиологических наблюдательных исследований риски смерти и сердечно-сосудистых событий начинали расти после превышения уровня ПТГ 600 пг/мл, а уровни ПТГ ниже 300 пг/мл часто ассоциировались с низкообменной остеодистрофией (см. Обоснование к целевым диапазонам в российских Национальных рекомендациях по МКН-ХБП, 2017). Целевым диапазоном ПТГ в Рекомендациях KDIGO 2009 и в их Обновлении 2017 назван уровень 2-9 кратного значения верхней границы нормы ($\approx 150-600$ пг/мл). Ни в одном из исследований, включенных в мета-анализ, подобных адекватных целей поставлено не было.
2. В протоколах исследований проигнорирован давно известный характер прогрессирования ВГПТ [26], для которого характерно первоначальная диффузная гиперплазия парацитовидных желез с последующим образованием всё менее чувствительных к системным воздействиям автономных узлов (в связи с утратой рецепторов к витамину D и к кальцию).

Первый из факторов мог приводить к необоснованному повышению дозы кальцимитетика с ростом рисков побочных эффектов, в первую

очередь – к гипокальциемии, связанной с рисками опасных аритмий (отражением и предиктором чего является удлинение скорректированного интервала QT на ЭКГ) [10]. Эти риски вполне могли нивелировать потенциальный выигрыш от позитивного влияния коррекции ВГПТ на твёрдые исходы. Для достижения действующих целевых диапазонов достаточными могут оказаться дозы ниже минимально доступной в России (30 мг). Дозирование цинакалцета после каждого сеанса диализа (то есть, через день) в небольшом рандомизированном исследовании сравнили со стандартным режимом; подгруппа с умеренным ВГПТ демонстрировала эффективность такого режима [28].

Второй фактор помешал отобрать на терапию пациентов, имеющих лучшие шансы на достижение контроля над функцией гиперплазированных желез – то есть, без автономных аденом, на которые воздействовать фармакологическими препаратами практически невозможно. В небольшом исследовании количество выявленных на УЗИ увеличенных ПЩЖ ($>0,5$ см²) более одной было связано со пятикратно увеличенным риском не достичь целевых значений ПТГ при терапии цинакалцетом в скорректированном анализе (ОР=5,68; 95% ДИ 1,19-32,7, $p=0,04$) [66]. В другом исследовании наличие желез с линейным размером более 11 мм на КТ в 9 раз снижало шанс на адекватный ответ на терапию цинакалцетом [30]. По данным скринингового исследования в Северо-Западном регионе России [8] через 5 лет диализа доля пациентов с ПТГ выше 585 пг/мл достигает 33%, и у трети из них выявляются железы размером более 0,5 см².

Серия вторичных анализов результатов EVOLVE также помогает сформулировать гипотезы, открывающие возможность применения кальцимитетиков с лучшими результатами. Пациенты с исходными уровнями ПТГ ниже 900 пг/мл и сроком диализа менее двух лет демонстрировали тенденцию к улучшению исходов в результате терапии цинакалцетом (но эффекта терапии не было в подгруппе с ПТГ >900 пг/мл и большим сроком диализа) [20]; эти характеристики соответствуют большим шансам на отсутствие автономных аденом [8,66]. Улучшение исходов в результате терапии цинакалцетом произошло в подгруппе пациентов старше 65 лет (но не у более молодых) [49]. Лучшие результаты терапии достигнуты у пациентов со значимым снижением уровней FGF-23 [42]. Тенденция к улучшению результата отмечена при сочетании цинакалцета с препаратами витамина D. Медиана концентрации 25-ОН-D составила 17 нг/мл (10÷90% диапазон – 8-37 нг/мл), то есть 80% пациентов имели недостаточность (41%) или дефицит (39%) витамина D. Впрочем, 61% на старте исследования получали кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D [21]. Возможно, при терапии кальцимитетиками следует изменить концентрацию кальция в диализирующем растворе [54]. Следует учитывать

v <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/ta117-hyperparathyroidism-cinacalcet-appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive>

vi союз "и" выделен жирным шрифтом в оригинале

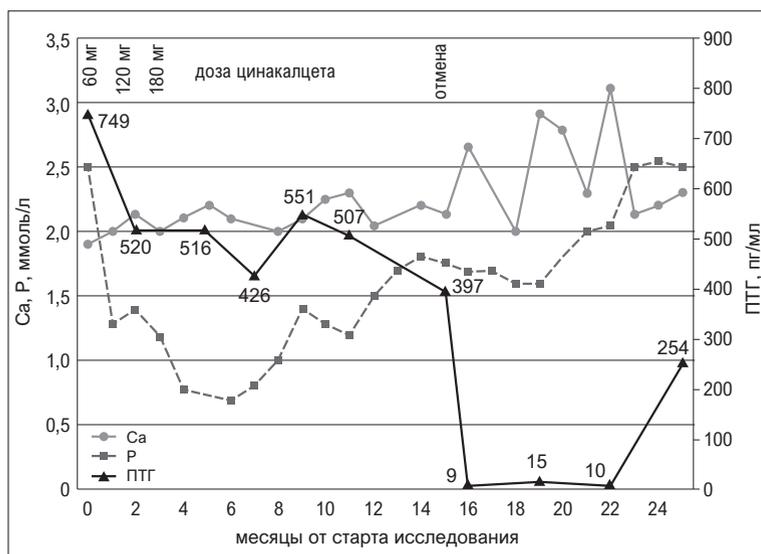


Рис. 1. Динамика уровней кальция, фосфатов и ПТГ в ходе терапии цинакальцетом (собственное наблюдение).

Fig. 1. Changes in the calcium, phosphates, and PTH level during the cinacalcet treatment.

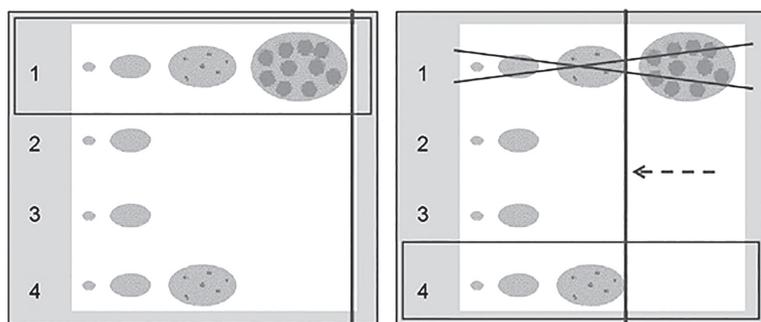


Рис. 2. Обоснование малоинвазивных вмешательств.

После исключения (склерозированием или индукцией апоптоза) активности самой гиперфункционирующей железы (на панели справа железа 1 исключена) ситуация возвращается на более ранний этап прогрессирования ВГПТ, более чувствительный к фармакологическим воздействиям. Прямоугольником выделена самая активная железа (железа 4), определяющая уровень секреции ПТГ, которая находится на стадии ранней узловой гиперплазии.

Fig. 2. Justification of the minimally invasive interventions.

After the exclusion (by sclerosing or apoptosis induction) of the gland hyperfunction (the right panel with the gland 1 excluded), the situation returns to the earlier stage of the secondary hyperparathyroidism progression, more sensitive to the pharmacological influences.

The rectangle shows the most active gland (i.e., gland 4) determining the PTH secretion level and being at the early nodular hyperplasia stage.

также, что в большинстве исследований средняя доля снижения ПТГ в результате титрования дозы кальцимитетиков до максимально переносимой или максимальной разрешенной составляет 40%; в случае исходно очень высоких значений ПТГ шансы достичь целевого диапазона невелики. Существуют, правда, свидетельства, что длительная терапия цинакальцетом [65] или препаратами витамина D [29,34] способна привести к обратному развитию гиперплазии паращитовидных желез со стойким снижением уровня ПТГ. Иллюстрацией может быть наше наблюдение

(Рисунок 1). Максимальной дозой цинакальцета в течение полутора лет уровень ПТГ удерживался в верхней части целевого диапазона, после чего произошло его резкое снижение (апоптоз единственной гиперфункционирующей железы –?), сохранившиеся полгода, несмотря на отмену антигиперпаратиреоидной терапии.

Но под вопросом остается обоснованность тактики длительно мириться с неприемлемо высокими уровнями ПТГ ради призрачной надежды дождаться через много месяцев регрессии гиперплазии ПЩЖ; вероятно, она возможна только при исходных размерах менее 0,5 мм³.

За отсутствием достаточно весомых доказательств алгоритмы, представленные в современных рекомендациях, не вошли пока предложения по оптимальной тактике и условиям применения кальцимитетиков. Вероятно, вне этих условий (какими бы они не были) оптимальными становятся инвазивные вмешательства [7], в том числе и малоинвазивные на 1-2 железах [1]. Логическую основу малоинвазивных вмешательств составляет крайняя неравномерность прогрессирования гиперплазии в железах (Рисунок 2), когда исключением функции одной железы можно вернуть развитие ВГПТ на более ранний этап, где чувствительность к фармакологической терапии сохранена.

Рубеж 2016/2017 годов ознаменован публикацией результатов серии РКИ, ставших основанием для регистрации (почти одновременно в США, Европе и в России) нового внутривенного кальцимитетика – этелькальцетида [17]. В элегантно дважды ослепленном и замаскированном сравнении с цинакальцетом [16] этелькальцетид продемонстрировал тенденцию к лучшему достижению определенных протоколом уровней ПТГ (100-300 пг/мл), правда, в той же мере, что возросла и частота осложнений (на 10%), что наводит на мысль, что различия обусловлены разницей в комплаентности

внутривенным препаратам в сравнении с пероральным. Вновь не ясно, как результаты исследования, нацеленного на достижение диапазона ПТГ 100-300 пг/мл, применить к клинической практике, если она ориентирована на современные целевые диапазоны (150-600 пг/мл). Но это уже совсем другая история.

Автор не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflicts of interests

Литература

1. Герасимчук Р.П., Кондаков С.Б., Земченков А.Ю. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 58-66. [The correction of secondary hyperparathyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. Nephrology and Dialysis (in Rus). 2015. 17(1): 58-66].
2. Герасимчук Р.П., Новохионов К.Ю., Земченков А.Ю. Распространенность, течение и возможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2015. (5-6): 48-59. [Gerasimchuk RP, Novokshonov K, Zemchenkov A. Prevalence, course and opportunities for correction of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. Clinical Nephrology (in Rus). 2015. 5-6: 48-59].
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015. (1): 28-37. [Grebennikova T.A., Belaia Zh.E., TCoriev T.T., Rozhinskaiia L.Ia. Endokrinnaia funktsiia kostnoi tkani. Osteoporoz i osteopatii. 2015. (1): 28-37].
4. Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Бестаева Т.А. и соавт. Взаимосвязь кардиоваскулярных осложнений и нарушений костно-минерального метаболизма у больных на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(5): 16-23. doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23. [Dzgoeva F.U., Sopoiev M., Bestaeva T et al. The relationship of cardiovascular complications and disorders of bone mineral metabolism in patients on hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(5): 16-23. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23].
5. Добронравов В.А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. Нефрология. 2016. 20(4): 10-24. doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24. [Dobronravov V.A. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(4): 10-24. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24].
6. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Шамхалова М.Ш. Плейотропные эффекты паратиреоидэктомии и агониста кальций-чувствительного рецептора цинакальцета. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. 9(2): 152-157. [Pleiotropic effects of parathyroidectomy and agonist calcium-sensitive receptor, cinacalcet. Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Shamkhalova MSh. Rational Pharmacotherapy in Cardiology (in Rus). 2013. 9(2): 152-157].
7. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новохионов К.Ю. и соавт. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология. 2016. 20(4): 80-92. [Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y. et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(4): 80-92].
8. Новохионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. Нефрология. 2016. 20(1): 36-50. [Novokshonov K.Y., Karelina Y.V., Zemchenkov A.Y. et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West Federal Region of Russia. Nephrology (in Rus). 2016. 20(1): 36-50].
9. Сабодаш А.Б., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю. и соавт. Артериальная гипертензия и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(4): 62-71. [Sabodash A.B., Kazantseva N.S., Zemchenkov A.Yu. et al. Arterial hypertension and survival in hemodialysis patients. Nephrology (in Rus). 2016. 20(4): 62-71].
10. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016. 18(4): 394-403. [Sabodash A.B., Salikhova K.A., Zemchenkov G.A. et al. Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2016. 18(4): 394-403].
11. Abdalla S., Montez-Rath M.E., Parfrey P.S., Chertow G.M. The win ratio approach to analyzing composite outcomes: An application to the EVOLVE trial. Contemp Clin Trials. 2016. 48:119-24. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.
12. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011. 377(9784): 2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
13. Ballinger A.E., Palmer S.C., Nistor I. et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014. (12):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254.pub2.
14. Bebetz G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2015. 87(4):846-56. doi: 10.1038/ki.2014.349.
15. Belozeroff V., Chertow G.M., Graham C.N. et al. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. Value Health. 2015. 18(8):1079-87. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.007.
16. Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017. 317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468.
17. Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J. et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2017. 317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456.
18. Brandenburg V.M., Kramann R., Rothe H. et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. Nephrol Dial Transplant. 2017. 32(1):126-132. doi: 10.1093/ndt/gfv438.
19. Chang T.I., Abdalla S., London G.M. et al. The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. J Hum Hypertens. 2016. 30(3):204-9. doi: 10.1038/jhh.2015.56.
20. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012. 367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624.

21. *Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. et al.* Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. 27(7):2872-9. doi: 10.1093/ndt/gfr777.
22. *Chertow G.M., Pupim L.B., Block G.A. et al.* Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007. 2(5): 898-905.
23. *Chow K.M., Szeto C.C., Kwan B.C. et al.* Effect of cinacalcet treatment on vascular arterial stiffness among peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton).* 2014. 19(6):339-44. doi: 10.1111/nep.12223.
24. *Fernández-Martín J.L., Martínez-Cambor P., Dionisi M.P. et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. COSMOS group. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
25. *Floege J., Kubo Y., Floege A. et al.* The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(5):800-7. doi: 10.2215/CJN.10221014.
26. *Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H. et al.* Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron.* 1994. 68(2):221-8.
27. *Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J. et al.* Vascular calcification in patients with non-dialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(4):654-66. doi: 10.2215/CJN.07450714.
28. *Haq N., Chaaban A., Gebran N. et al.* A prospective randomized pilot study on intermittent post-dialysis dosing of cinacalcet. *Int Urol Nephrol.* 2014. 46(1):113-9. doi: 10.1007/s11255-013-0418-y.
29. *Hénaut L., Boudot C., Massy Z.A. et al.* Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res.* 2014. 101(2):256-65. doi: 10.1093/cvr/cvt249.
30. *Hong Y.A., Cho Y.S., Kim S.W. et al.* Diameter of parathyroid glands measured by computed tomography as a predictive indicator for response to cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 2015. 40(3):277-87. doi: 10.1159/000368503.
31. *Iannazzo S., Carsi M., Chiroli S. et al.* A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Appl Health Econ Health Policy.* 2012. 10(2):127-38. doi: 10.2165/11597980-000000000-00000.
32. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009. (113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
33. *Koda R., Kazama J.J., Matsuo K. et al.* Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015. 19(4):710-7. doi: 10.1007/s10157-014-1045-3.
34. *Komaba H., Fukagawa M.* Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics – fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(3):707-9. doi: 10.1093/ndt/gfn717.
35. *Komaba H., Moriwaki K., Goto S. et al.* Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2012. 60(2):262-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.034.
36. *Kuro-o M.* A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013. 3(5):420-426. doi: 10.1038/kisup.2013.88.
37. *Leifheit-Nestler M., Große Siemer R., Flasbart K. et al.* Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31(7):1088-99. doi: 10.1093/ndt/gfv421.
38. *Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. et al.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014. 80: 508-515. doi: 10.1111/cen.12333.
39. *Lin Y.C., Lin Y.C., Hsu C.Y. et al.* Effect Modifying Role of Serum Calcium on Mortality-Predictability of PTH and Alkaline Phosphatase in Hemodialysis Patients: An Investigation Using Data from the Taiwan Renal Registry Data System from 2005 to 2012. *PLoS One.* 2015. 10(6):e0129737. doi: 10.1371/journal.pone.0129737.
40. *Liu C.T., Lin Y.C., Lin Y.C. et al.* Roles of Serum Calcium, Phosphorus, PTH and ALP on Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Nationwide, Population-based Longitudinal Study Using TWRDS 2005-12. *Sci Rep.* 2017. 7(1):33. doi: 10.1038/s41598-017-00080-4.
41. *Lu K.C., Wu C.C., Yen J.F., Liu W.C.* Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World Journal.* 2014. 2014:637065. doi: 10.1155/2014/637065.
42. *Moe S., Chertow G.M., Parfrey P.S. et al.* Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. *Circulation.* 2015. 132(1):27-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
43. *Moe S.M., Abdalla S., Chertow G.M. et al.* Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
44. *National Kidney Foundation.* K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003. 42:S1-S202, (suppl 3).
45. *Nigwekar S.U., Zhao S., Wenger J. et al.* A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016. 27(11):3421-3429.
46. *Ok E., Asci G., Bayraktaroglu S. et al.* Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016. 27(8):2475-86. doi: 10.1681/ASN.2015030268.
47. *Palmer S.C., Nistor I., Craig J.C. et al.* Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013. 10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436.
48. *Parfrey P.S., Chertow G.M., Block G. et al.* The Clinical Course of Treated Hyperparathyroidism Among Patients Receiving Hemodialysis and the Effect of Cinacalcet: The EVOLVE Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. 98(12):4834-4844. doi: 10.1210/

jc.2013-2975.

49. *Parfrey P.S., Drüeke T.B., Block G.A. et al.* The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(5):791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.
50. *Pasch A., Block G.A., Bachtler M. et al.* Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.
51. *Pasch A., Farese S., Gräber S. et al.* Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.
52. *Pocock S.J., Ariti C.A., Collier T.J., Wang D.* The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur. Heart J.* 2012. 33(2): 176-182. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.
53. *Poulin A., Bellemare PL., Fortier C et al.* Acute effects of cinacalcet on arterial stiffness and ventricular function in hemodialysis patients: A randomized double-blinded crossover study. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96(21):e6912. doi: 10.1097/MD.00000000000006912.
54. *Pun P.H., Abdalla S., Block G.A. et al.* Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int.* 2016. 20(3):421-31. doi: 10.1111/hdi.12382.
55. *Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. et al.* ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26(4): 1327-1339. doi: 10.1093/ndt/gfq725.
56. *Rothe H., Brandenburg V., Haun M. et al.* Ecto-5'-Nucleotidase CD73 (NT5E), vitamin D receptor and FGF23 gene polymorphisms may play a role in the development of calcific uremic arteriolopathy in dialysis patients – Data from the German Calciphylaxis Registry. *PLoS One.* 2017. 12(2):e0172407. doi: 10.1371/journal.pone.0172407.
57. *Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017. 32(4):620-640. doi: 1093/ndt/gfw433.
58. *Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V. et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111.
59. *Shalhoub V., Shatzken E.M., Ward S.C. et al.* FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest.* 2012. 122(7):2543-53. doi: 10.1172/JCI61405.
60. *Sharaf E. Din U.A., Salem M.M., Abdulażim D.O.* Is Fibroblast growth factor 23 the leading cause of increased mortality among chronic kidney disease patients? A narrative review. *J Adv Res.* 2017. 8(3): 271-278. doi: 10.1016/j.jare.2017.02.003.
61. *Tripepi G., Heinze G., Jager K.J. et al.* Lag-censoring analysis: lights and shades. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(5): 700-5. doi: 10.1093/ndt/gfv068.
62. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* 2012 Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
63. *Wheeler D.C., Haynes R., Landray M.J., Baigent C.* In: Taal M.W., Chertow G.M., Marsden P, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. (eds.). *Cardiovascular aspects of kidney disease.* Brenner and Rector's *The Kidney.* 2012. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 2059-2080.
64. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc.* 2014. 3(6):e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.
65. *Yamada S., Tokumoto M., Taniguchi M. et al.* Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial.* 2015. 19(4):367-77. doi: 10.1111/1744-9987.12292.
66. *Yamamoto M., Ogata H., Mizobuchi M. et al.* Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2012. 16(2): 292-9. doi: 10.1007/s10157-011-0547-5.
67. *Zhang A., Wang S., Li H. et al.* Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2016. 6:35375. doi: 10.1038/srep35375.

Дата получения статьи: 24.06.2017

Дата принятия к печати: 11.08.2017

submitted 24.06.2017

accepted 11.08.2017

Спорные вопросы хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза

Обзор литературы

Д.А. Булгатов¹, Е.А. Ильичева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Иркутский государственный медицинский университет", ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии", ул. Борцов Революции 1, Иркутск, Россия

Controversial issues of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism

A review

D.A. Bulgatov¹, E.A. Ilicheva²

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania street, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolucii street, Irkutsk, Russian Federation

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, персистенция вторичного гиперпаратиреоза, рецидив вторичного гиперпаратиреоза, паратиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия, субтотальная паратиреоидэктомия, аутотрансплантация, паратиреоидный гормон, интраоперационный мониторинг паратиреоидного гормона, гипокальциемия, адинамическая болезнь кости

Резюме

В обзоре литературы освещены спорные вопросы хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Публикация содержит сведения об актуальности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом. Приведены имеющиеся рекомендации о показаниях к оперативному лечению пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. Освещен вопрос об отсутствии единого критерия для оценки эффективности оперативного лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Отдельное внимание уделено исходам хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза, таких как гипопаратиреоз, персистенция и рецидив заболевания. Затронут вопрос развития адинамической болезни кости после паратиреоидэктомии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. Проанализированы данные литературы о проблеме выбора оптимального объема оперативного лечения. Проведена сравнительная оценка данных литературы о существующих взглядах на целевой уровень паратиреоидного гормона как в ходе операции, так и в различные сроки после хирургического вмешательства. Проведена сравнительная оценка существующих критериев интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона.

Abstract

This review is devoted to controversial issues of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with the terminal stage of chronic kidney disease (CKD). Data concerning the relevance of a surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis are presented. Current recommendations about indications for surgical treatment of patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease are described. The absence of a single criterion for assessing the effectiveness of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with the terminal stage of CKD is highlighted. Special attention is paid

Адрес для переписки: Булгатов Дмитрий Александрович
Телефон: +7 (902)176-88-00 E-mail: bbd-x@mail.ru

to the outcomes of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism, such as hypoparathyroidism, persistence and recurrence of the disease. The problem of the development of the adynamic bone disease after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism associated with CKD is briefly mentioned. The current data concerning the choice of the optimal scale of the surgical treatment are analyzed. A comparative estimate of the published data and existing views on the parathyroid hormone target level during the operation and in different periods after it is provided. A comparative assessment of intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone is given.

Key words: secondary hyperparathyroidism, persistence of secondary hyperparathyroidism, relapse of secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, total parathyroidectomy, subtotal parathyroidectomy, autotransplantation, parathyroid hormone, intraoperative monitoring of parathyroid hormone, hypocalcemia, adynamic bone disease

I. Введение

"Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое и серьезное осложнение хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов как на диализе, так на преддиализной стадии" [9].

Ключевыми звеньями в патогенезе ВГПТ являются гиперфосфатемия, снижение синтеза кальцитриола и гипокальциемия. Г.В. Волгина (2004) представляет взаимодействие механизмов развития ВГПТ при ХБП на рисунке 1 [5].

Тяжелый ГПТ при ХБП сопровождается выраженными минерально-костными нарушениями, при которых происходит прогрессирование внекостной кальцификации и увеличивается летальность [21; 47; 60].

Согласно клиническим рекомендациям National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), 2003 года, целевой уровень сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов с ХБП на диализе, основываясь на показателях минерально-костных нарушений, имеет

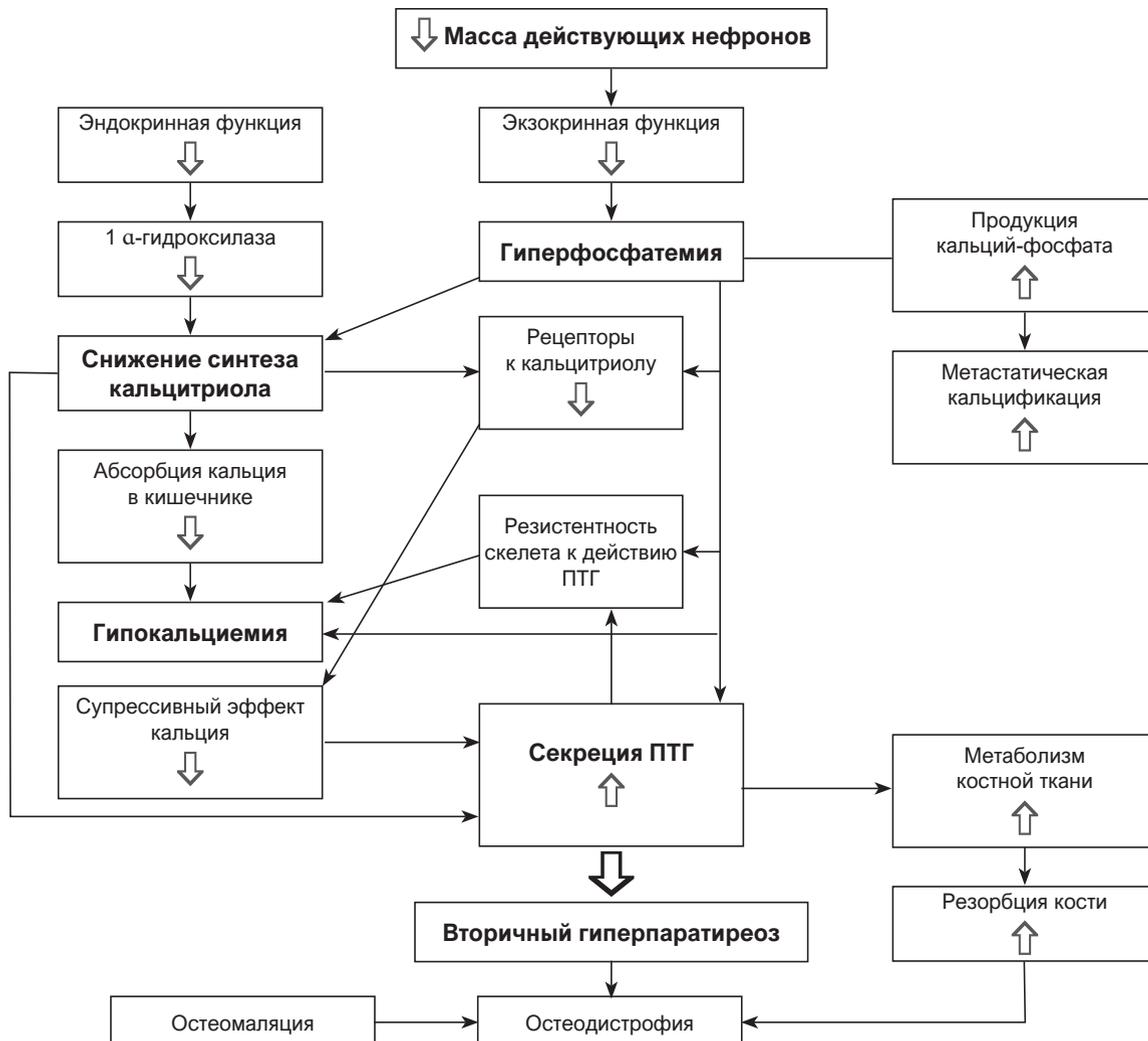


Рис. 1 заимствован из [5] с разрешения автора | Fig. 1 from [5] with permission of the author

границы: 150–300 пг/мл [60]. Рабочая группа Japanese Society for Dialysis Therapy (2008) определяет целевой уровень ПТГ у хронических диализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) в диапазоне 60–180 пг/мл – для лучшей выживаемости этой группы пациентов [29]. В свою очередь, рабочая группа по минерально-костным нарушениям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) считает, что использование узких целевых диапазонов уровня ПТГ невозможно и нежелательно и рекомендует допустимые границы: 130–600 пг/мл, основываясь на тяжести минерально-костных нарушений и выживаемости [47].

Известно, что у пациентов в терминальной стадии ХБП (скорость клубочковой фильтрации СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²) частота выявления ГПТ увеличивается с длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) [11].

По некоторым данным, распространенность выраженного ВГПТ при терминальной ХБП составляет 6–40% [2; 14]. А.Н. Ильина наблюдала выраженное повышение интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) (больше 800 пг/мл) у 40% (70 из 175) пациентов с терминальной ХБП, а также у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в 13,3% случаев (8 из 60). [14]. О.Н. Ветчинникова (2013), сравнив анализ частоты и тяжести вторичного гиперпаратиреоза в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом в нескольких центрах Московской области в различные годы, отмечает повышение ПТГ больше 1000 пг/мл в 6–21% случаев (343 пациентов) [4]. Б.Т. Бикбов и Н.А. Томилина (2016), по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества за 1998–2013 гг., отмечают повышение ПТГ больше 600 пг/мл у 28,6% пациентов, получающих программный гемодиализ [2].

Следует отметить, что паратиреоидэктомию (ПТЭ) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и связанную с ними летальность у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП [6, 19, 21, 42, 50, 51, 73].

Согласно клиническим рекомендациям К/DOQI 2003 года, ПТЭ показана пациентам с тяжелым ГПТ, чей уровень сывороточного ПТГ больше 800 пг/мл на фоне ХБП, связанным с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, которые невосприимчивы к медикаментозной терапии [60]. Показанием к ПТЭ в рекомендациях KDIGO (2009) считается наличие тяжелого ГПТ, резистентного к консервативной терапии у пациентов с ХБП, чей уровень СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² [47]. Рабочая группа по минеральным и костным нарушениям при ХБП Ассоциации нефрологов России (2015) рекомендует ПТЭ при высоком уровне ПТГ (больше 1000 пг/мл), рефрактерном к медикаментозной терапии в течение 6 месяцев и больше; выраженной неконтролируемой гиперкальциемии; прогрессировании клинической

симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки); кальцифилаксии с развитием ишемических изъязвлений кожи [21].

II. Выбор объема оперативного вмешательства

Применяется различный объем хирургического лечения. Используются субтотальные резекции, тотальные ПТЭ (с/без аутотрансплантации, с/без тимэктоми), расширенные диссекции шеи и верхнего средостения [4, 7, 9, 21, 23], а также селективные ПТЭ (удаление только аденоматозно измененных ОЩЖ) [3].

О преимуществах того или иного объема операции до сих пор ведется спор [18]. Большинство авторов отдают предпочтение субтотальным ПТЭ (стПТЭ) [30, 33, 35, 38, 43, 60, 64], тотальным ПТЭ (тПТЭ) [53; 68; 69] с аутотрансплантацией (АТ) [10, 13, 27, 30, 33, 35, 444, 61; 64; 65; 67; 68; 72] и без АТ [8; 43; 70]. Методом оценки эффективности операции можно считать частоту персистенции и рецидива в послеоперационном периоде. J.F. Henry с соавторами (1988) наблюдали 231 пациентов после хирургического лечения ВГПТ, оценивая клинически, лабораторно и инструментально (рентгенологически) результаты, в среднем через 4 года, после операции. Сравнили стПТЭ (58) и тПТЭ с АТ (151). Никаких существенных различий в результатах продемонстрировано не было. Различным было только отношение авторов к повторным операциям, предпочтение отдавалось стПТЭ за счет четкого представления о локализации оставленной культы ОЩЖ. Авторы приняли решение выполнять стПТЭ, а тПТЭ с АТ расценивать как резервный вариант при повторных операциях на шее [38]. M. Rothmund с соавторами (1991) заключают, что при рецидиве ВГПТ выполнение повторной операции на аутотрансплантате в предплечье проще, чем при повторной операции в области шеи и рекомендуют тПТЭ с АТ как метод выбора при хирургическом лечении ВГПТ [67]. E.R. Gagne с соавторами (1992) не выявили значимых статистических различий между стПТЭ и тПТЭ с АТ при сравнении эффективности в послеоперационном периоде [35]. P. Cattani с соавторами (2000) проанализировали 89 случаев повторных операций при персистенции (28 из 89) и рецидиве (61 из 89) ВГПТ у пациентов после 53 стПТЭ и 36 тПТЭ с АТ. Основной причиной персистенции и рецидива после стПТЭ была гипертрофия остатка ОЩЖ. В половине случаев причиной персистенции и рецидива после тПТЭ с АТ был аутотрансплантат, а в другой половине – гиперплазия ткани ОЩЖ в шеи и средостении. Основываясь на статистическом анализе, авторы наблюдали успешный результат повторной операции при рецидиве ВГПТ чаще в группе после стПТЭ, относительно группы после тПТЭ с АТ (87% и 70%; $p=0,02$) [27]. C. Dotzenrath с соавторами (2003), на основании наблюдения 304 прооперированных

пациентов с ВГПТ за средний период $51,4 \pm 38,9$ месяцев, отмечают персистенцию и рецидив в 9% (26 из 290) (3,7% после стПТЭ и 6% после тПТЭ). Авторы выделяют следующие причины персистенции/рецидива: удаление менее 3 и 1/2 железа (12 случаев), гиперплазия аутотрансплантата (5 случаев), добавочная железа (4 случая) [33]. J. Jimeno с соавторами (2005) наблюдали 7 случаев рецидива ВГПТ у 56 пациентов: 51 после стПТЭ и 5 после тПТЭ с АТ. Причинами рецидива были: удаление 3 из 4 ОЖЩ в 2 случаях, гиперфункция остатка ОЖЩ в 1 случае после стПТЭ, наличие добавочной (5-й) ОЖЩ в 3 случаях при стПТЭ, шейный паратиреоматоз после тПТЭ с АТ в 1 случае [44]. K. Lorenz с соавторами (2006) сравнили в послеоперационном периоде 23 пациента после тотальной ПТЭ без АТ с 64 пациентами после субтотальной ПТЭ. Авторы считают, что тотальная ПТЭ без АТ является безопасной и эффективной операцией, наравне с тПТЭ с АТ и стПТЭ, а тПТЭ в целом превосходит в отношении профилактики рецидивов стПТЭ [54]. M.L. Richards с соавторами (2006), проведя мета-анализ 53 публикаций по повторным операциям по поводу персистенции (17%) и при рецидиве (83%) ВГПТ, имели группу для оценки из 501 пациента после стПТЭ в 36% и тПТЭ с АТ в 64%. Повторные операции потребовались 42% пациентов после стПТЭ и 34% – после тПТЭ с АТ. Причинами повторных операций были: гиперфункция аутотрансплантата – 49%, добавочные ОЖЩ – 20%, гиперплазия остатка ОЖЩ – 17%, пропущенные железы в типичном месте – 7%, безуспешная эксплорация – 5%. Таким образом, авторы пришли к выводу, что любая операция должна включать в себя попытку локализовать ОЖЩ как до, так и во время операции [65]. Y. Tomiyaga с соавторами (2010), проанализировав результаты тПТЭ с АТ у 2660 пациентов, резюмируют, что в 17,4% возникает рецидив ВГПТ через 10 лет после ПТЭ. В 9,3% случаев (248/2660 пациентов) потребовалось удаление аутотрансплантата из предплечья. Тем не менее, авторы отдают предпочтение тПТЭ с АТ вследствие малоинвазивного удаления (под местной анестезией) аутотрансплантата при рецидиве ВГПТ [72]. R. Schneider с соавторами (2012) отдают предпочтение тПТЭ с АТ или без АТ, нежели субтотальной, за счет снижения процента персистенции заболевания. Однако наименьший процент рецидива ВГПТ наблюдался в группе после тПТЭ без АТ [70]. A.B. Елпатьян (2012) наблюдала высокую частоту рецидивов при стПТЭ – в 50% случаев (через 12-36 месяцев после операции у 3 из 6 пациентов), в 37,5% случаев после тПТЭ с АТ (через 24-48 месяцев у 9 из 24 пациентов) и в 16,7% случаев после тПТЭ без АТ (через 12 месяцев у 1 из 6 пациентов). Однако в проспективном исследовании большинству пациентов выполняли тПТЭ с АТ, связывая это с вероятностью трансплантации почки после ПТЭ и возникновения АБК [10]. G. Sakman с соавторами

(2014) в заключение своего исследования рекомендуют тотальную ПТЭ с АТ ОЖЩ, связывая это с меньшим по отношению к субтотальной ПТЭ шансом рецидива [68]. Т.Д. Евменова и Л.Г. Лямина (2014), основываясь на наблюдении 47 пациентов после тПТЭ в течение от 10 месяцев до 11 лет, считают тПТЭ без АТ наиболее эффективным методом хирургического лечения ВГПТ [8]. X. Jia с соавторами (2015) на основе мета-анализа, включающего отдаленные результаты ПТЭ у 931 пациента с ВГПТ, пришли к выводу, что после тПТЭ без АТ частота персистенции и рецидива меньше, чем после тПТЭ с АТ [43]. K. Schlosser с соавторами (2016), проанализировав 100 пациентов после тотальной ПТЭ, из которых 48 с аутотрансплантацией (АТ) ОЖЩ и 52 – без, и сравнив их, заключает, что через 3 года после операции у 4 пациентов с АТ возник рецидив ВГПТ, а персистенция была у двух пациентов с АТ и у одного – без АТ [69]. P. Rajeev с соавторами (2016) резюмируют, что у 11 (из 81) пациентов, прооперированных по поводу ВГПТ, через 29 месяцев (средняя продолжительность) возник рецидив. Частота рецидивов была выше у пациентов после стПТЭ (20,8% против 10,5%) [64]. Жаркая A.B. с соавторами (2016), оценив отдаленные результаты хирургического лечения ВГПТ у пациентов после стПТЭ (16 случаев) и тПТЭ с АТ (18 случаев), заключают, что оптимальным вариантом операции является тПТЭ с АТ. [13]. И.В. Слепцов отдает предпочтение тПТЭ с АТ благодаря низкой травматичности операции по удалению трансплантата в случае рецидива ВГПТ [23].

Приведенные данные литературы показывают, что в настоящее время дискуссия о выборе объема операции при ВГПТ сохраняется, при этом большинство авторов отдают предпочтение тПТЭ с АТ, а в последние годы увеличилось количество публикаций, отдающих предпочтение тПТЭ без АТ (Табл. 1).

Имеются работы, в которых авторы рекомендуют выполнение резекции тимуса/тимэктомии из шейного доступа с целью профилактики персистенции и рецидивов ВГПТ (в ряде случаев находили в тимусе эктопированные/добавочные или рудиментарные ОЖЩ) [15, 16, 22, 38, 55, 68, 74]. Также некоторые авторы рекомендуют дополнять ПТЭ криоконсервацией удаленных ОЖЩ для последующей АТ при гипокальциемии [1, 38, 54, 76]. Однако данная процедура не распространена в связи с высокой стоимостью и возможностью повреждения ткани [24].

III. Критерии оценки эффективности ПТЭ

Остается открытым вопрос о критериях оценки результатов хирургического лечения ВГПТ. Существуют следующие результаты хирургического лечения ВГПТ: гипопаратиреоз; достижение целевого уровня ПТТ; персистенция заболевания; рецидив заболевания. Рабочая группа по минеральным и костным нарушениям при ХБП Ассоциации нефрологов

Таблица 1 | Table 1

Предпочтительный объем операции
The optimal scale of the surgical treatment

Автор (год)	стПТЭ	тПТЭ с АТ	тПТЭ без АТ
Henry J.F. et al., 1988	+	-	*
Rothmund M. et al., 1991	-	+	*
Gagne E.R. et al., 1992	+	+	*
Cattan P. et al., 2000	-	+	*
Coen G. et al., 2001	++	++	+
Dotzenrath C. et al., 2003	+	+	*
Jimeno J. et al., 2005	+	+	*
Lorenz K. et al., 2006	-	+	+
Richards M.L. et al., 2006	+	+	*
Tominaga Y. et al., 2010	*	+	*
Schneider R. et al., 2012	-	+	++
Елшатын А.В., 2012	-	++	+
Sakman G. et al., 2014	-	+	*
Евменова Т.Д. и др. 2014	*	*	+
Jia X. et al., 2015	*	-	+
Neaogoe R.M. et al., 2016	+	+	*
Schlosser K. et al., 2016	*	+	+
Rajeev P. et al., 2016	-	+	*
Жаркая А.В. и др., 2016	-	+	*
Слепцов И. В., 2017	-	+	-

Примечание: «++» – существенно предпочтительнее;

«+» – предпочтительнее;

«-» – менее предпочтительнее;

«*» – не сравнивали.

России (2015) расценивает гипопаратиреоз, персистенцию и рецидив как потенциальные осложнения паратиреоидэктомии [21]. Наблюдается отсутствие доказательной базы оптимальных значений уровня ПТГ после операции. E.R. Gagne с соавторами (1992) придерживались целевого уровня ПТГ в диапазоне 15-65 пг/мл, у пациентов с ВГПТ на диализе после хирургического лечения, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [35]. К. Kaczirok с соавторами (2006) использовали нормальные показатели уровня ПТГ в диапазоне 15-65 пг/мл при интраоперационном мониторинге и в отдаленном периоде (через 6 месяцев после операции). При сохранении сывороточного ПТГ больше 65 пг/мл через 20 минут после удаления последней ОЩЖ – авторы расценивали операцию как недостаточную и связывали это с наличием дополнительных эктопированных ОЩЖ, а увеличение ПТГ через 6 месяцев – как рецидив заболевания [46]. К. Lorenz с соавторами (2006) в своей работе используют значение нормального уровня ПТГ в диапазоне 12-72 пг/мл. Прооперировав 23 пациента с ВГПТ, резюмируют, что при выполнении интраоперационного мониторинга ПТГ (без указания временного параметра оценки после удаления ОЩЖ) у 15 пациентов достигнуты нормальные показатели ПТГ, и у всех пациентов отмечалось снижение ПТГ больше чем на 50%

от предоперационных показателей [54]. В исследовании, проведенном С. Bieglmayer с соавторами (2006), используются целевые уровни ПТГ для первой недели после паратиреоидэктомии: менее 15 пг/мл при тотальной ПТЭ и 15-65 пг/мл – при субтотальной ПТЭ [25]. Т. Hiramitsu с соавторами (2015) используют для определения успеха операции уровень ПТГ ниже 60 пг/мл через сутки после ПТЭ [39]. G. Coen с соавторами (2001) считают, что оптимальный уровень ПТГ у данной группы пациентов имеет границы: 20-200 пг/мл при среднесрочном наблюдении (1-2 года). При значении ПТГ ниже 20 пг/мл авторы расценили состояние как гипопаратиреоз, а при значении выше 200 пг/мл – персистенция или рецидивирующее течение ВГПТ [30]. S. Stracke с соавторами (2009) исследовав 46 пациентов после тотальной паратиреоидэктомии без аутотрансплантации ОЩЖ в течение 4-107 месяцев (в среднем 63 месяца), считают, что достижение интраоперационного ПТГ менее 20 пг/мл благоприятно влияет на исход операции. В послеоперационном периоде авторы наблюдали отсутствие клинических признаков заболевания костей и патологических переломов [71]. К.Ю. Новоклонов с соавторами (2015) использовали для оценки эффективности хирургического вмешательства следующие уровни ПТГ в первые сутки после ПТЭ: после тотальной ПТЭ меньше 5 пмоль/л, после субтотальной ПТЭ от 15 до 35 пмоль/л [22]. L. Zhang с соавторами (2016) полагают, что снижение уровня ПТГ менее 50 пг/мл в первую неделю после операции и сохранение уровня ПТГ менее 300 пг/мл в течении 6 месяцев после операции свидетельствует об успешной паратиреоидэктомии [78]. Целевые с точки зрения различных авторов значения ПТГ для больных, страдающих терминальной стадией ХБП (без операции и после хирургического лечения ВГПТ), представлены в таблице 2.

Приведенные данные литературы показывают, что рекомендации об уровне ПТГ для пациентов с ХБП привязаны к целевым значениям и зависят от стадии ХБП, а большинство работ (на основе анализа хирургического лечения) отражают более низкие значения ПТГ как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции.

Между тем известно, что дефицит в организме ПТГ является важным фактором развития адинамической болезни кости (АБК) [26]. Под АБК принято считать дефект формирования и минерализации костного матрикса, проявляющийся гиперкальциемией, метастатической кальцификацией и частыми переломами [40]. АБК является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений за счет развития сосудистой кальцификации [21; 53]. Однако X. Jia с соавторами (2015) на основе мета-анализа, состоящего из 7 когортных исследований и включающих долгосрочные результаты после паратиреоидэктомии по поводу ВГПТ на фоне ХБП у 931 пациента, заключают, что ни у одного из исследуемых пациентов

не было зарегистрировано наличие АБК и тяжелой гипокальциемии [43]. Гипокальциемия может возникать в 97-100% случаев после ПТЭ у пациентов с ХБП [54, 58]. Однако об отсутствии симптомов гипокальциемии при ее наличии пишут G. Conzo с соавторами (2012), P. Rajeev с соавторами (2016) [31, 64].

Таким образом, развитие АБК после хирургического лечения ВГПТ не относится к актуальным осложнениям послеоперационного гиперпаратиреоза у диализных пациентов. Нужно искать другие лабораторно-диагностические тесты, которые позволили бы выявить неблагоприятные последствия гипопаратиреоза у данной группы пациентов. В эксперименте показана роль гипокальциемии и послеоперационного гипопаратиреоза в танатогенезе мелких лабораторных животных с нормальной функцией почек [12]. В то же время, отсутствуют доказанные патологические эффекты низкого уровня ПТГ и субклинической гипокальциемии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у больных на заместительной почечной терапии. При этом в клинических рекомендациях по лечению гипопаратиреоза у больных с нормальной функцией почек отмечается, что симптомы гипокальциемии не коррелируют со значением сывороточного кальция, а пациенты с устойчивой гипокальциемией адаптируются к этому состоянию, что сопровождается отсутствием распознавания симптомов гипокальциемии [20].

Целевые уровни сывороточного паратиреоидного гормона у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек
The parathyroid hormone target levels in patients with the terminal stage of chronic kidney disease

Автор (год)	Нижняя граница ПТГ, пг/мл	Верхняя граница ПТГ, пг/мл	Сроки оценки
Gagne E.R. et al., 1992	15	65	После ПТЭ (в раннем и позднем послеоперационном периоде)
Coen G. et al., 2001	20	200	Через 1-2 года после ПТЭ
KDOQI, 2003	150	300	Без операции
Kaczirek K. et al., 2006	15	65	Через 6 месяцев после ПТЭ
Lorenz K. et al., 2006	12	72	В первую неделю после ПТЭ
Bieglmayer C. et al., 2006	15 ¹	65 ¹	Через 6 месяцев после ПТЭ
		15 ²	
Japanese Society for Dialysis Therapy, 2008	60	180	Без операции
KDIGO, 2009	130	600	Без операции
Stracke S. et al., 2009		20	После ПТЭ
Hiramitsu T. et al., 2015		60	Через 24 часа после ПТЭ
Новокшионов К.Ю. и др., 2015	142 ¹	330 ¹	В первые сутки после ПТЭ
		47 ²	
Zhang L. et al., 2016		50	В первую неделю после ПТЭ
		300	Через 6 месяцев после ПТЭ

Примечание: 1 – для субтотальной ПТЭ; 2 – для тотальной ПТЭ.

При персистенции и рецидиве ВГПТ применяют повторные операции, считая персистенцию и рецидив ВГПТ отрицательным результатом после ПТЭ. Однако Л.В. Егшпатьян (2012), используя целевые значения ПТГ рекомендованные KDOQI (2003), в своей диссертационной работе отмечает, что пациенты с персистенцией заболевания нуждались в более низких дозах кальция и витамина D, а при рецидиве заболевание имело мягкое течение [10]. Это может свидетельствовать о положительном эффекте операции, несмотря на персистенцию или рецидив заболевания.

Многие ученые отмечают, что частота рецидивов ВГПТ после ПТЭ повышается с увеличением длительности наблюдения в послеоперационном периоде [10, 45, 48, 49, 64, 69, 71]. А частота персистенции зависит от качества эксплорации, направленной на обнаружение "пропущенных", эктопированных и добавочных ОЩЖ [10, 17, 65, 68, 74].

IV. Интраоперационный мониторинг ПТГ

В современной литературе насчитывается достаточное количество работ, посвященных вопросу интраоперационного мониторинга ПТГ. В многочисленных работах подчеркивается полезность интраоперационного мониторинга ПТГ за счет возможности быстрой оценки эффективности операции по уровню снижения ПТГ после удаления ОЩЖ (сохранение сниженного по сравнению с дооперационным уровнем ПТГ, как минимум, через сутки после ПТЭ) [39, 48, 52, 63, 66, 77]. В работах подчеркивается, что интраоперационный мониторинг ПТГ позволяет определить полноту необходимого объема ПТЭ [37, 46, 57] и удаление всей ткани ОЩЖ [28, 41], а также диагностировать дополнительные атипично расположенные ОЩЖ [25, 54, 61] и, тем самым, избежать персистенцию [34, 75] и рецидив ВГПТ [36, 39]. В данных работах варьирует оптимальное время для интраоперационной оценки ПТГ после удаления ОЩЖ: через 10 минут [28, 32, 34, 37, 39], через 15 [37, 77], через 20-40 минут [25, 28, 41; 46, 48, 52, 56, 61, 75]. Также нет единого мнения о должном уровне снижения ПТГ при интраоперационном мониторинге как основном критерии эффективности операции. Одни считают оптимальным снижение ПТГ после удаления ОЩЖ от исходного уровня больше, чем на: 50% [34, 37, 52], 60% [28], 70%

Таблица 3 | Table 3

Оценка интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона
Comparative assessment of intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone

Автор (год) / вид операции	Уровень снижения ПТГ во время операции	Срок для оценки ПТГ после удаления ОЩЖ, мин.	Критерии оценки эффективности интраоперационного мониторинга ПТГ после операции	Сроки оценки после операции	Количество исследованных пациентов	Операционные характеристики		
						Чувствительность	Специфичность	Точность
Lokey J. et al., 2000	Больше 50% от исходного уровня	20	Отсутствие персистенции ВГПТ	3-24 месяца	80	98,7*	80*	97,5*
Chou F.F. et al., 2002 / тПТЭ с АТ	Больше 60% от исходного уровня	10	Снижение ПТГ меньше 65 пг/мл	В первую неделю и через 3 месяца	24			
	Больше 85% от исходного уровня	30			24			
Gasparri G. et al., 2003 / стПТЭ и тПТЭ с АТ	Больше 70% от исходного уровня		Предотвращение персистенции и рецидива ВГПТ		192			
Weber T. et al., 2005 / тПТЭ	Больше 90% от исходного уровня	15	Снижение ПТГ меньше 69 пг/мл		95			
Gioviale M.C. et al., 2006 / стПТЭ	Больше 50% от исходного уровня	10			40			
	Больше 85% от исходного уровня	15			40			
Bieglmayer C. et al., 2006 / тПТЭ, стПТЭ	Меньше 15 пг/мл при тПТЭ и меньше 65 пг/мл при стПТЭ	20-40	Сохранение целевых значений	В первую неделю	32	96,2*	80*	96,8*
Kaczirek K. et al., 2006 / тПТЭ с АТ, стПТЭ	До целевого уровня 15-65 пг/мл	20	Сохранение целевых значений	В первую неделю, и через 6 месяцев	22	94,1*	83*	95*
Ikeda Y. et al., 2007 / тПТЭ с АТ	Меньше 45 пг/мл	30	15-65 пг/мл	Через 6 месяцев	70	100*	100*	100*
Echenique-Elizondo M. et al., 2008 / тПТЭ с АТ	Больше 50% от исходного уровня	10	Предотвращение персистенции ВГПТ	В течение 24 часов	35			
Meyer S.K. et al., 2009 / тПТЭ с АТ	Меньше 69 пг/мл	20	Сохранение целевых значений	В течение 24 часов	34			
Kim W.Y. et al., 2012 / стПТЭ, тПТЭ с АТ	Больше 85% от исходного уровня	40	Снижение ПТГ меньше 300 пг/мл	Через год	80	86	60	
Ohe M.N. et al., 2013 / тПТЭ с АТ	Больше 80% от исходного уровня	20		6-67 месяцев	86	85*	29*	86*
Hiramitsu T. et al., 2015 / тПТЭ с АТ	Больше 70% от исходного уровня	10	Снижение ПТГ меньше 60 пг/мл	Через 24 часа	226	97,5	52,2	92,9
Damiano G. et al., 2016	Больше 70% от исходного уровня	10			12			
Vulpio C. et al., 2016 / стПТЭ, тПТЭ без АТ	Больше 88% от исходного уровня и меньше 166 пг/мл	30	Снижение ПТГ меньше 65 пг/мл	В первую неделю, через 6, 12 месяцев	42	100	92	93

* – характеристики рассчитаны на основании приведенных авторами данных

Таблица 4 | Table 4

Кросс таблица уровня значимости различий операционных характеристик критерия эффективности операции с использованием интраоперационного мониторинга ПТГ *

Crosstable presenting the significance level for the differences in the surgical efficiency based on the PTH monitoring during the surgery

Автор, год	Lokey J., 2000	Bieglmayer C., 2006	Kaczirek K., 2006	Ikeda Y., 2007	Kim W.Y., 2012	Ohe M.N., 2013	Hiramitsu T., 2015	Vulpio C., 2016
Lokey J., 2000		0,12	0,08	0,83	0,0002	0,01	0,71	0,07
Bieglmayer C., 2006	0,12		0,80	0,18	0,15	0,61	0,12	0,90
Kaczirek K., 2006	0,08	0,80		0,13	0,32	0,87	0,09	0,88
Ikeda Y., 2007	0,83	0,18	0,13		0,0007	0,02	0,92	0,11
Kim W.Y., 2012	0,0002	0,15	0,32	0,0007		0,18	0,0000	0,14
Ohe M.N., 2013	0,01	0,61	0,87	0,02	0,18		0,002	0,67
Hiramitsu T., 2015	0,71	0,12	0,09	0,92	0,0000	0,002		0,06
Vulpio C., 2016	0,07	0,90	0,88	0,11	0,14	0,67	0,06	

* по критерию Хи-квадрат

[32, 36], 80% [61], 85% [28, 37; 48], 90% [77]. Другие считают оптимальным снижение ПТГ до референтных значений ПТГ [25, 41; 46, 54, 56, 75]. Различия выше перечисленных исследований представлены в таблице 3.

Есть единичные исследования, в которых ставится под сомнение эффективность определения уровня интраоперационного ПТГ, за счет того, что снижение ПТГ интраоперационно отмечается как при успешном результате операции, так и при рецидиве ВГПТ [10; 59].

На основе статистического анализа частот положительных и отрицательных результатов интраоперационного мониторинга ПТГ проведена статистическая обработка данных литературы (табл. 4).

Как представлено в таблице 4, критерии J. Lokey, T. Hiramitsu и Y. Ikeda обладают статистически значимым преимуществом в сравнении с прочими критериями. При этом критерий J. Lokey позволяет прогнозировать сохранение безрецидивного течения заболевания в сроки до 2 лет. Критерий T. Hiramitsu соответствует послеоперационному уровню ПТГ через сутки после операции менее 60 пг/мл и также направлен на предотвращение рецидивов. Несомненным преимуществом критерия Y. Ikeda можно считать высокую прогностическую ценность отрицательного результата, в отличие от критериев J. Lokey и T. Hiramitsu.

Таким образом, дискуссия о критериях оценки эффективности интраоперационного мониторинга ПТГ актуальна в настоящее время. Не определен однозначно уровень снижения ПТГ после удаления ОЩЖ и время до забора крови в ходе операции. Спорными остаются сроки и оптимальный уровень ПТГ в раннем и позднем послеоперационном периоде.

V. Заключение

Представленные данные демонстрируют отсутствие единой точки зрения на многие аспекты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того или иного объема операции. Дискутабельными остаются критерии оценки эффективности операции как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Поиск отрицательных последствий длительно существующего гипопаратиреоза и диапазон ПТГ, определяющий наличие этих последствий у больных с терминальной стадией ХБП, может стать обоснованием новых критериев эффективности ПТЭ и, соответственно, выбора способа хирургического вмешательства.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflicts of interests

Литература

1. Аюшеева А.В., Ильичева Е.А., Лепехова С.А. Послеоперационный гипопаратиреоз, способы профилактики и коррекции. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. 1(89): 160-164.
Ayusheeva A.V., Ilicheva E.A., Lepekhova S.A. Postoperative hypoparathyroidism, methods of prevention and correction. Byulleten VSNC SO RAMN. 2013. 1(89): 160-164. (Transl. from Russian).
2. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2016. 18(1): 98-164.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. The composition of patients and the quality of treatment on substitutive therapy for terminal

chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. (Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society). *Nefrologiya i dializ*. 2016. 18(1): 98-164. (Transl. from Russian).

3. *Величко А.В., Ярец Ю.И., Зыблев С.А. и др.* Влияние паратиреоидэктомии на показатели костного метаболизма у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. *Новости хирургии*. 2016. 24(1): 32-39.

Velichko A.V., Yarecz Yu.I., Zylev S.L. et al. Influence of parathyroidectomy on bone metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism on the background of chronic kidney disease. *Novosti khirurgii*. 2016. 24(1): 32-39. (Transl. from Russian).

4. *Ветчинникова О. Н.* Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2013. 44: 26-39.

Vetchinnikova O. N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Effective pharmacotherapy. 2013. 44: 26-39. (Transl. from Russian).

5. *Волгина Г.В.* Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. *Нефрология и диализ*. 2004. 6 (2): 116-126.

Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Treatment with active metabolites of vitamin D. *Nefrologiya i dializ*. 2004. 6 (2): 116-126. (Transl. from Russian).

6. *Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Новокшионов К.Ю. и др.* Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МХН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализов в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1): 40-49.

Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu., Novokshonov K.Yu. et al. Influence of parathyroidectomy on the dynamics of laboratory indices of MCH of CKD and survival of patients receiving renal replacement therapy in St. Petersburg. *Nefrologiya i dializ*. 2016. 18(1): 40-49. (Transl. from Russian).

7. *Евменова Т. Д., Лямина А. Г.* Распиренная паратиреоидэктомия, как эффективный способ лечения вторичного гиперпаратиреоза. *Вестник Кузбасского научного центра*. 2011. 13: 73-74.

Evmenova T. D., Lyamina L. G. Extended parathyroidectomy as an effective way to treat secondary hyperparathyroidism. *Vestnik Kuzbassskogo nauchnogo centra*. 2011. 13: 73-74. (Transl. from Russian).

8. *Евменова Т.Д., Лямина А.Г.* Комплексная оценка состояния диализных больных перенесших тотальную паратиреоидэктомию. *Политравма*. 2014. 3: 41-45.

Evmenova T.D., Lyamina L.G. Complex assessment of the condition of dialysis patients who underwent total parathyroidectomy. *Politravma*. 2014. 3: 41-45. (Transl. from Russian).

9. *Егшатын А. В., Рожинская А. Я., Кузнецов Н. С. и др.* Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Эндокринная хирургия*. 2012. 2: 27-41.

Egshatyan L. V., Rozhinskaya L. Ya., Kuznecov N. S. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism refractory to alfalcidol in patients receiving renal replacement therapy with

program hemodialysis. *Endokrinная khirurgiya*. 2012. 2: 27-41. (Transl. from Russian).

10. *Егшатын Л.В.* Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом: Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук: 14.01.02. ФГБУ Эндокринологический Научный Центр. Москва. 2012. 232 с.

Egshatyan L.V. Effektivnost terapevticheskogo i khirurgicheskogo lecheniya vtorichnogo giperparatireoza u pacientov, poluchayuschikh zamestitelnuyu pochechnuyu terapiyu programmnyy gemodializom: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.01.02. FGBU Endokrinologicheskii Nauchnyy Centr. Moskva. 2012. 232 s.

11. *Ермоленко В.М.* Из книги: *Нефрология: Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. с. 596-657.

Ermolenko V.M. Iz knigi: *Nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. I.E. Tareevoy. M.: Medicina, 2000. s. 596-657.

12. *Жаркая А.В.* Тотальная паратиреоидэктомия при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза, механизмы клеточной коррекции метаболических нарушений после тотальной паратиреоидэктомии в эксперименте: Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук: 14.01.17. ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии. Томск. 2016. 198 с.

Zharkaya A.V. Totalnaya paratireoidektomiya pri khirurgicheskom lechenii vtorichnogo giperparatireoza, mekhanizmy kletochnoy korrekcii metabolicheskikh narusheniy posle totalnoy paratireoidektomii v eksperimente: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.01.17. FGBNU Irkutskiy nauchnyy centr khirurgii i travmatologii. Tomsk. 2016. 198 s.

13. *Жаркая А.В., Ильичева Е.А., Мажутов В.Н. и др.* Морфологическое обоснование тотальной паратиреоидэктомии. *Материалы V научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов*. 2016. С. 27-37.

Zharkaya A.V., Ilicheva E.A., Makhutov V.N. et al. Morphological substantiation of total parathyroidectomy. *Materialy V nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh Sibirskogo i Dalnevostochnogo federalnykh okrugov*. 2016. S. 27-37. (Transl. from Russian).

14. *Ильина А.Н.* Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов с хронической болезнью почек: Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук: 14.00.03. ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий. Москва. 2009. 171 с.

Ilina A.N. Vtorichnyy giperparatireoz i osteopenicheskii sindrom u pacientov s khronicheskoy boleznью pochek: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.00.03. FGU Endokrinologicheskii nauchnyy centr Rosmedtekhlogiy. Moskva. 2009. 171 s.

15. *Ильичева Е.А., Аюшеева А.В., Синицын В.А. и др.* Хирургическое лечение рецидивного третичного гиперпаратиреоза, вызванного распространенным паратиреоматозом (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология и диализ*. 2015. 17(1): 89-99.

Ilicheva E.A., Ayusheeva A.V., Sinicyn V.A. et al. Surgical treatment of recurrent tertiary hyperparathyroidism caused by widespread parathyroidism (literature review and clinical observation). *Nefrologiya i dializ*. 2015. 17(1): 89-99. (Transl. from Russian).

16. *Ильичева Е.А., Жаркая А.В., Махутов В.Н. и др.* Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. 1(4): 29-35.

Ilicheva E.A., Zharkaya A.V., Makhutov V.N. et al. The experience of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Vyulleten VSNC SO RAMN*. 2016. 1(4): 29-35. (Transl. from Russian).

17. *Ильичева Е.А., Махутов В.Н.* Лекции по госпитальной хирургии. Под ред. Е.Г. Григорьева. Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии. 2016. Том 2. С. 129-140.

Ilicheva E.A., Makhutov V.N. Lekcii po gospitalnoy khirurgii. Pod red. E.G. Grigoreva. Irkutsk: Irkutskiy nauchnyy centr khirurgii i travmatologii. 2016. Tom 2. S. 129-140.

18. *Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А.* Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза. Альманах клинической медицины. 2016. 44 (4): 540-543.

Kotova I.V., Voronkova I.A., Kazanceva I.A. Cancer of the parathyroid gland, which developed against a background of recurrence of secondary hyperparathyroidism. *Almanakh klinicheskoy mediciny*. 2016. 44 (4): 540-543. (Transl. from Russian).

19. *Макаров И.В.* Гиперпаратиреоз. Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. Самара: ООО "Офорт". 2014. 132 с.

Makarov I.V. Giperparatireoz. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachey obschey praktiki, endokrinologov i khirurgov. Samara: ООО "Ofort". 2014. 132 s.

20. *Мануйлова Ю.А., Fadeev V.V.* Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Эндокринологов: лечение гипопаратиреоза у взрослых. Московский эндокринолог. 2015. 2(2): 14-15.

Manuylova Yu.A., Fadeev V.V. Clinical recommendations of the European Association of Endocrinologists: treatment of hypoparathyroidism in adults. *Moskovskiy endokrinolog*. 2015. 2(2): 14-15. (Transl. from Russian).

21. Ассоциация нефрологов Научное общество нефрологов России. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (Национальные рекомендации) [Электронный ресурс]: 2015. URL: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf> (дата обращения: 05.06.2017).

Associaciya nefrologov Nauchnoe obschestvo nefrologov Rossii. Mineralnye i kostnye narusheniya pri khronicheskoy bolezni pochek (Nacionalnye rekomendacii) [Elektronnyy resurs]: 2015. URL: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf> (data obrascheniya: 05.06.2017).

22. *Новокшионов К.Ю., Федотов Ю.Н., Карелина Ю.В. и др.* Хирургическая анатомия околощитовидных желез у больных оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза.

Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. 7(3): 23-28.

Novokshonov K.Yu., Fedotov Yu.N., Karelina Yu.V. et al. Surgical anatomy of the parathyroid glands in patients operated on for secondary hyperparathyroidism. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015. 7(3): 23-28. (Transl. from Russian).

23. *Сленцов И. В.* Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза [Электронный ресурс] URL: http://islep.ru/present/sec_hpt.pdf (дата обращения: 13.03.2017).

Slepcev I. V. Khirurgicheskoe lechenie vtorichnogo giperparatireoza [Elektronnyy resurs] URL: http://islep.ru/present/sec_hpt.pdf (data obrascheniya: 13.03.2017).

24. *Шеголев А.А., Крамарова Л.А., Ларин А.А.* Results of total parathyroidectomy with secondary hyperparathyroidism: a literature review. *Лечебное дело*. 2014. 3: 51-55.

Shegolev A.A., Kramarova L.A., Larin A.A. Rezultaty totalnoy paratireoidektomii pri vtorichnom giperparatireoze: obzor literatury. *Lechebnoe delo*. 2014. 3: 51-55. (Transl. from Russian).

25. *Bieglmayer C., Kaczirek K., Prager G. et al.* Parathyroid Hormone Monitoring during Total Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism: Pilot Study of the Impact of Renal Function and Assay Specificity. *Clinical Chemistry*. 2006. 52(6): 1112-1119.

26. *Brandenburg V.M., Floege J.* A dynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus* 2008. 1 (3): 135-147.

27. *Cattan P., Halimi B., Aidan K. et al.* Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery*. 2000. 127(5): 562-5.

28. *Chou F.F., Lee C.H., Chen J.B. et al.* Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery*. 2002. 137(3): 341-4.

29. Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2008. 12(6): 514-524.

30. *Coen G., Calabria S., Bellinghieri G. et al.* Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron*. 2001. 88(2): 149-155.

31. *Conzo G., Perna A.F., Sinisi A.A. et al.* Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *J Endocrinol Invest*. 2012. 35(1): 8-13.

32. *Damiano G., Gioviale M.C., Maione C. et al.* Comparison Between Rapid Intraoperative and Central Laboratory Parathormone Dosage in 12 Kidney Transplant Candidates. *Transplantation Proceedings*. 2016. 48(2): 311-4.

33. *Dotzenrath C., Cupisti K., Goretzki E. et al.* Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2003. 387(9-10): 348-54.

34. *Echenique-Elizondo M., Diaz-Aguirregoitia F.J., Amundarain J.A. et al.* The pattern of the descent of PTH measured by intraoperative monitoring of intact-PTH in surgery for renal hyperparathyroidism. *The Indian Journal of Surgery*. 2008. 70(2): 62-7.

35. *Gagne E.R., Urena P., Leite-Silva S. et al.* Short- and

long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1992. 3(4): 1008-17.

36. *Gasparri G., Camandona M., Mengozzi G. et al.* Surgical treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Annali Italiani di Chirurgia.* 2003. 74(4): 435-42.

37. *Gioviale M.C., Gambino G., Maione C. et al.* Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for hyperparathyroidism in waiting list and kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings.* 2006. 38(4): 1003-5.

38. *Henry J.F., Denizot A., Audiffret J. et al.* Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients with chronic renal failure. Results and choice of a technic. *Journal de Chirurgie.* 1988. 125(6-7): 395-400.

39. *Hiramitsu T., Tominaga Y., Okada M. et al.* A Retrospective Study of the Impact of Intraoperative Intact Parathyroid Hormone Monitoring During Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism: STARD Study. *Medicine (Baltimore).* 2015. 94(29): 1213.

40. *Hruska K.A., Teitelbaum S.L.* Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995. 333(3): 166-74.

42. *Ikeda Y., Kurihara H., Morita N. et al.* Significance of monitoring Bio-Intact PTH (1-84) during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Research.* 2007. 139(1): 83-7.

43. *Ivarsson K.M., Akaberi S., Isaksson E. et al.* The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2015. 30(12): 2027-33.

44. *Jia X., Wang R., Zhang C. et al.* Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy With or Without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2015. 19(5): 477-85.

45. *Jimeno J., Pérez M., Pereira J.A. et al.* Surgical treatment of recurrent secondary hyperparathyroidism. *Cirurgia Espanola.* 2005. 78(1): 34-8.

46. *Jofré R., López Gómez J.M., Menárguez J. et al.* Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney International Supplement.* 2003. 85: 97-100.

47. *Kaczirek K., Prager G., Riss P. et al.* Novel Parathyroid Hormone (1-84) Assay as Basis for Parathyroid Hormone Monitoring in Renal Hyperparathyroidism. *Archives of Surgery.* 2006. 141(2): 129-134.

48. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD – MBD). *Kidney Int.* 2009. 113: 1-130.

49. *Kim W.Y., Lee J.B., Kim H.Y. et al.* Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Journal of the Korean Surgical Society.* 2012. 83(1): 1-6.

50. *Leapman S.B., Filo R.S., Thomalla J.V. et al.* Secondary hyperparathyroidism. The role of surgery. *The American Surgeon.* 1989. 55(6): 359-65.

51. *Li-Chun Ho, Shib-Yuan Hung, Hsi-Hao Wang et al.* Parathyroidectomy Associates with Reduced Mortality in Taiwanese Dialysis Patients with Hyperparathyroidism: Evidence for the Controversy of Current Guidelines. *Scientific Reports.* 2016. 6:

19150.

52. *Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. et al.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology.* 2014. 80(4): 508-15.

53. *Lokey J., Pattou F., Mondragon-Sanchez A. et al.* Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism – a consecutive series of 80 patients. *Surgery.* 2000. 128(6): 1029-34.

54. *London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004. 15 (7): 1943-51.

55. *Lorenz K., Ukkat J., Sekulla C. et al.* Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J. Surg.* 2006. 30(5): 743-751.

56. *Malmaeus J.* Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplementum.* 1983. 70: 1-63.

57. *Meyer S.K., Zorn M., Frank-Raue K. et al.* Clinical impact of two different intraoperative parathyroid hormone assays in primary and renal hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology.* 2009. 160(2): 275-81.

58. *Milas M., Weber C.J.* Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004. 136(6): 1252-60.

59. *Mittendorf E.A., Merlino J.I., McHenry C.R.* Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *The American Surgeon.* 2004. 70(2): 114-9.

60. *Moor J.W., Roberts S., Atkin S.L. et al.* Intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine long-term success of total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Head & Neck.* 2011. 33(3): 293-6.

61. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003. 42: 1-201.

62. *Neagoe R.M., Mureşan M., Voidăţan S. et al.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplant in secondary hyperparathyroidism – a single-centre prospective cohort of 43 patients. *Endokrynol Pol.* 2016. 67(2): 202-9.

63. *Obe M.N., Santos R.O., Kunii I.S. et al.* Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2013. 79(4): 494-9.

64. *Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H. et al.* Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World Journal of Surgery.* 2010. 34(6): 1343-9.

65. *Rajeev P., Lee K.Y., Tang X.J. et al.* Outcomes of parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism in patients with No access to renal transplantation in Singapore. *Int J Surg.* 2016. 25: 64-8.

66. *Richards M.L., Wormuth J., Bingener J. et al.* Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery.* 2006. 139(2): 174-80.

67. *Rosban A., Kamath B., Roberts S. et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring in secondary hyperparathyroidism:

is it useful? *Clinical Otolaryngology*. 2006. 31(3): 198-203.

68. *Rothmund M., Wagner P.K., Scharke C.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World Journal of Surgery*. 1991. 15(6): 745-50.

69. *Sakman G., Parsak C.K., Balal M. et al.* Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. *Balkan Medical Journal*. 2014. 31(1): 77-82.

70. *Schlosser K., Bartsch D.K., Diener M.K. et al.* Total Parathyroidectomy With Routine Thymectomy and Autotransplantation Versus Total Parathyroidectomy Alone for Secondary Hyperparathyroidism: Results of a Nonconfirmatory Multicenter Prospective Randomized Controlled Pilot Trial. *Annals of Surgery*. 2016. 264(5): 745-753.

71. *Schneider R., Slater E.P., Karakas E. et al.* Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*. 2012. 36(2): 318-26.

72. *Stracke S., Keller F., Steinbach G. et al.* Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron. Clin. Pract.* 2009. 111(2): 102-109.

73. *Tominaga Y., Matsuoka S., Uno N., et al.* Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World Journal of Surgery*. 2010. 34(6): 1312-7.

74. *Trombetti A., Stoermann C., Robert J.H. et al.* Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*. 2007. 31(5): 1014-21.

75. *Uludag M., Yetkin G., Ciftgez B. et al.* The role of cervical thymectomy in surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Bratisl Lek Listy*. 2011. 112(7): 385-9.

76. *Vulpio C., Bossola M., Di Stasio E. et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring through central laboratory is accurate in renal secondary hyperparathyroidism. *Clinical Biochemistry*. 2016. 49(7-8): 538-43.

77. *Wagner P.K., Rumpelt H.J., Rothmund M.* Autotransplantation of cryopreserved human parathyroid tissue. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1986. 111(9): 505-13.

78. *Weber T., Zeier M., Hinze U. et al.* Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*. 2005. 29(9): 1176-9.

79. *Zhang L., Xing C., Shen C. et al.* Diagnostic Accuracy Study of Intraoperative and Perioperative Serum Intact PTH Level for Successful Parathyroidectomy in 501 Secondary Hyperparathyroidism Patients. *Scientific Reports*. 2016. 6: 26841.

Дата получения статьи: 17.03.2017

Дата принятия к печати: 11.07.2017

submitted 17.03.2017

accepted 11.07.2017