

Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге

Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.Ю. Земченков^{1,2,3}, К.Ю. Новокшенов⁴, И.В. Слепцов^{4,5}, П.Н. Кислый⁴, Ю.В. Карелина⁴, Р.А. Черников⁴, Ю.Н. Федотов^{4,5}

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

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

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

⁴ ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, 198103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154

⁵ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

The impact of parathyroidectomy on the dynamics of CKD-MBD laboratory parameters and survival of dialysis patients in St.-Petersburg

R.P. Gerasimchuk^{1,2}, A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, K.Y. Novokshonov⁴, I.V. Sleptsov^{4,5}, P.N. Kisly⁴, Yu.V. Karelina⁴, R.A. Chernikov⁴, Yu.N. Fedotov^{4,5}

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

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

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

⁴ Federal State Institution “Saint - Petersburg multidisciplinary center», Ministry of Health, Russian Federation, 154 Fontanka Emb., St.-Petersburg, 198103, Russian Federation

⁵ Saint-Petersburg state University, 7-9 Universitetskaya Emb., 199034, St.-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, выживаемость

Резюме

Цель: Сравнить исходы лечения при паратиреоидэктомии и при продолжении медикаментозной терапии при резистентном выраженном вторичном гиперпаратиреозе.

Методы: В репрезентативной выборке диализных пациентов Санкт-Петербурга выполнено сравнение динамики среднегодовых значений основных лабораторных показателей минерального и костного обмена и проведена оценка различий выживаемости по Каплан-Мейер и в модели Кокса между группой пациентов, перенесших паратиреоидэктомию (ПТЭ) в период с 2009 по 2012 год

Адрес для переписки: Герасимчук Роман Павлович

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

(84 человека), и сопоставленной группой пациентов с выраженным резистентным вторичным гиперпаратиреозом, продолживших получать медикаментозную терапию (105 человек). Сравнимые группы значимо отличались только по длительности заместительной терапии и уровню кальция сыворотки крови, которые были больше в группе ПТЭ.

Результаты: Выполнение ПТЭ приводило к статистически значимому снижению уровней ПТГ (с 1166 ± 527 до 199 ± 207 пг/мл), кальция (с $2,49 \pm 0,20$ до $2,18 \pm 0,29$ ммоль/л) и фосфатов (с $2,46 \pm 0,50$ до $1,96 \pm 0,58$ ммоль/л) с высокой частотой гипокальциемии (44%) и гипопаратиреоза (52%) в течение первого года после вмешательства. При этом доля пациентов в целевом диапазоне по уровню фосфатов возрастала с 4 до 46%. В группе медикаментозной терапии значимое снижение в течение первого года отмечено только в отношении уровня фосфатов (на 5%). Выживаемость в группе ПТЭ значимо превышала таковую в группе медикаментозной терапии. В скорректированной модели Кокса факторами, определяющими различия выживаемости, явились: возраст (повышение риска смерти на 2,1% с увеличением на год) и проведение ПТЭ (снижение риска смерти в 2,3 раза).

Выводы: В условиях текущей клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом терапии резистентного выраженного вторичного гиперпаратиреоза с уровнем ПТГ более 800 пг/мл, применение которого может приводить к значимому снижению риска смерти.

Заключение: Скрининговое определение АТ к НЛА является первым этапом выявления донор-специфических антител, однако в некоторых случаях при наличии данных биопсии трансплантата также может применяться как независимый метод диагностики.

Abstract

Aim: To compare impact of parathyroidectomy (PTE) and conservative therapy (CT) on laboratory markers of CKD-MBD and survival in severe refractory secondary hyperparathyroidism.

Methods: In a representative cohort of dialysis patients in St. Petersburg we compared the dynamics of average annual values of basic laboratory markers of mineral and bone metabolism and the survival rate between the groups of patients with resistant severe secondary hyperparathyroidism with performed PTE (84), and continued to receive CT (105). Groups were significantly different only in the duration of dialysis therapy and the level of serum calcium.

Results: PTE resulted in a statistically significant reduction in level of PTH (1166 ± 527 to 199 ± 207 pg/ml), calcium (2.49 ± 0.20 to 2.18 ± 0.29 mmol/l) and phosphorus (2.46 ± 0.50 to 1.96 ± 0.58 mmol/l) with high frequency of hypocalcemia (44%) and hypoparathyroidism (52%) during the first year after surgery. The fraction of patients with phosphate concentration within target range increased from 4 to 46%. In CT group, a reduction of phosphate level (5%) was the only significant change in a laboratory parameter during the first year. The survival rate in PTE group was significantly higher. There were two significant factors, which determined the survival difference in Cox multivariate model: age (increased risk of death by 2.1% per one year) and PTE (reducing the risk of death by 2.3 times).

Conclusions: In current clinical practice parathyroidectomy seems to be preferred method for therapy of resistant severe secondary hyperparathyroidism (PTH levels higher 800 pg/ml for six months) and can significantly reduce the risk of death in this group.

Key words: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, survival

Появление новых групп эффективных препаратов, созданных для терапии вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и способных во многих случаях замедлять его прогрессирование, привело к размытости представлений о предпочтительной тактике лечения выраженного ВГПТ. Если раньше выраженный ВГПТ с высокими значениями ПТГ, лабораторными изменениями в виде гиперкальциемии и гиперфосфатемии, клиническими проявлениями резистентности к доступной терапии приводил к решению о необходимости выполнения паратиреоидэктомии (ПТЭ), то в настоящее время большинство врачей предпочитают по возможности продолжить консервативную терапию, избегая направления на оперативное лечение. Причиной тому являются множественные потенциальные отрицательные эффекты ПТЭ, такие как: высокая вероятность разви-

тия в послеоперационном периоде устойчивого гипопаратиреоза, риск развития синдрома «голодной кости» со стойкой гипокальциемией, относительно высокая частота рецидивов и возможные интраоперационные риски, а также ограниченная доступность хирургического лечения и неодинаковые его результаты в разных центрах. Уровни ПТГ ниже целевых значений (150 пг/мл) после ПТЭ могут встречаться с очень высокой частотой, по данным Kim et al. до 69% случаев через год после операции [15], а частота встречаемости устойчивого выраженного гипопаратиреоза с уровнем ПТГ ниже 15 пг/мл может достигать до 14% [16]. При этом из эпидемиологических исследований известно, что кривая зависимости выживаемости от уровня ПТГ имеет U-образный характер, и низкие значения ПТГ так же, как и высокие, связаны с увеличением риска

неблагоприятных исходов (правда, по последнему анализу DOPPS – только при ПТГ ниже 50 пг/мл и только при нелеченом ВГПТ) [24]. Синдром «голодной кости» со стойкой гипокальциемией, сохраняющейся до года и более, встречается более чем в 20% случаев [13], и в отсутствие своевременной коррекции может приводить к серьезным последствиям с риском развития гипокальциемического криза и опасных аритмий. Частота рецидивов гиперпаратиреоза после оперативного лечения может превышать 15% [13].

У альтернативного варианта лечения – медикаментозной терапии – также имеются существенные ограничения, которые во многом связаны с особенностями течения гиперплазии ткани паращитовидных желез (ПЩЖ) при данном заболевании. При прогрессировании паратиреоидной гиперплазии происходит выраженное снижение экспрессии рецепторов к кальцию и витамину D [23, 25, 26, 28]. А поскольку все имеющиеся эффективные варианты лечения ВГПТ связаны с воздействием на них, то по мере прогрессирования гиперплазии эффект медикаментозной терапии постепенно снижается. Начиная со стадии многоузловой гиперплазии, железа становится практически нечувствительной к проводимому лечению [23, 26].

Второй важнейшей группой ограничивающих факторов являются побочные реакции терапии ВГПТ. Для препаратов активной формы витамина D это, в первую очередь, увеличение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике с увеличением рисков развития и усугубления гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Для цинакалцета – риск развития гипокальциемии, тошноты и рвоты, которые могут приводить к отказу от приема препарата почти у трети пациентов [9, 10].

При этом положительное влияние на отдаленные результаты лечения препаратов, применяемых для терапии ВГПТ, в большинстве случаев остается недоказанным. Несмотря на то, что существует очевидная ассоциативная связь между приемом препаратов активной формы витамина D и улучшением выживаемости [8, 29], эти результаты не нашли подтверждения в мета-анализах немногочисленных рандомизированных контролируемых исследований, по данным которых препараты данной группы не оказывали значимого влияния на твердые исходы лечения [19, 20]. Не следует забывать и о том, что применения больших доз препаратов активной формы витамина D (для парикальцитола более 15 мкг/нед.) может снижать позитивный эффект от его использования по сравнению с меньшими дозами [14].

В крупнейшем в нефрологии рандомизированном контролируемом исследовании EVOLVE при отсутствии эффекта терапии цинакалцетом по первичной конечной точке («intention-to-treat analysis») только в дополнительном анализе с остановкой

наблюдения через 6 месяцев после фактического прекращения терапии («lag-censoring analysis») было показано статистически значимое 15% снижение риска достижения композитной точки в группе применения цинакалцета [5] с преимущественным влиянием на неатеросклеротические сердечно-сосудистые события [27]. При этом во вторичном анализе значимое снижение рисков отмечалось в группе пациентов старше 65 лет, а в группе пациентов более молодого возраста статистически значимого эффекта не получено [21]. Также при анализе подгрупп по начальным значениям ПТГ было выявлено, что снижение частоты сердечно-сосудистых событий при терапии цинакалцетом отмечалось только при умеренном ВГПТ (ПТГ до 900 пг/мл), а в более поздних стадиях положительный эффект не был выявлен.

Безусловно, имеет значение и экономический аспект антигиперпаратиреоидной терапии. Относительно высокая стоимость препаратов для лечения ВГПТ (парикальцитол, цинакалцет), в частности, в Санкт-Петербурге не позволяет назначать их всем нуждающимся пациентам с ВГПТ и может приводить к нерегулярному приему препаратов.

Для оценки эффективности ПТЭ в отношении динамики лабораторных показателей и выживаемости пациентов с резистентным ВГПТ в проспективном исследовании было проведено сравнение среднесрочных результатов лечения в группе пациентов с оперативным вмешательством и в сопоставленной группе пациентов, оставшихся на консервативной терапии.

Материалы и методы

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

В группу ПТЭ включены все пациенты, которым за указанный период была выполнена паратиреоидэктомия, и у которых в анамнезе до 2009 не было паратиреоидэктомии и местных инъекций (препаратов витамина D и этанола) в паращитовидные железы под контролем УЗИ.

Критериями включения пациентов в группу сравнения были: ПТГ более 800 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция более 2,5 ммоль/л или ПТГ более 1000 пг/л в течение двух последовательных кварталов при отсутствии гипокальциемии, а также при отсутствии снижения в обоих случаях ПТГ более чем на 10% в течение двух последовательных кварталов с момента указанного повышения значений ПТГ. Таким образом, в группу сравнения выделялись пациенты с устойчивым к доступной терапии ВГПТ. Исключались пациенты с ПТЭ и местными инъекциями в паращитовидные железы в анамнезе.

Для сопоставления групп по дате вмешательства за дату начала исследования в контрольной группе была принята первая дата определения ПТГ более чем через 6 месяцев после первого нарастания ПТГ выше указанных значений; временем начала исследования в группе ПТЭ – дата операции.

В соответствии с названными критериями в группу ПТЭ были отобраны 84, в группу сравнения – 120 пациентов. При сравнении полученных групп были выявлены значимые различия в группах по ряду показателей (Таблица 1). В контрольной группе была выше доля женщин, пациенты были старше, с меньшей длительностью заместительной

терапии, меньшими значениями кальция, фосфатов и ПТГ сыворотки крови. Это потребовало проведения коррекции контрольной группы с сопоставлением по полу, возрасту и уровню ПТГ до вмешательства, путем последовательного исключения пациентов, максимально влиявших на различия по сопоставляемым показателям. В результате была получена контрольная группа из 105 пациентов, которые значимо отличались от пациентов с ПТЭ только по уровню кальция до вмешательства и длительности заместительной терапии.

При сравнении групп в отношении сопутствующей патологии не было выявлено значимых различий при оценке тяжести коморбидности по индексу Чарлсон. При этом в группе ПТЭ достоверно чаще встречались пациенты с недостаточностью кровообращения, а в группе сравнения были отмечены, но не достигли статистической значимости большая частота сахарного диабета, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и онкологических заболеваний со стойкой ремиссией на момент оценки (Таблица 2).

При оценке получаемой терапии ВГПТ отмечалось более частое использование цинакалцета в группе сравнения. В остальном терапия значимо не различалась по частоте использования препаратов и средним дозам (Таблица 3).

В дальнейшем сравнение динамики лабораторных показателей проводилось с сопоставленной контрольной группой, а оценка различий выживаемости – как с сопоставленной, так и с исходной группой сравнения (до ее сокращения в ходе сопоставления).

Таблица 1

Характеристика группы ПТЭ и группы консервативной терапии исходно и после сопоставления

	группа сравнения		группа ПТЭ	p – отличие группы ПТЭ от группы	
	исходно (ГС ₀)	после сопоставления (ГС)		ГС ₀	ГС
число пациентов	120	105	84		
мужчин	36%	41%	52%	0,02	0,12
возраст, лет	52,3±14,1	51,8±14,3	48,3±13,6	0,034	0,09
общая длительность ЗПТ, мес	90±66	91±69	113±66	0,012	0,03
длительность ЗПТ до старта исследования, мес	55±62	57±63	79±59	<0,01	0,02
ПТГ 1 мес	1112±302	1171±319	1250±556	0,04	0,25
ПТГ, ср. за год, пг/мл	1009±361	1040±358	1166±527	0,02	0,07
Са 1 мес, ммоль/л	2,39±0,31	2,37±0,32	2,48±0,24	0,02	0,01
Са ср. за год, ммоль/л	2,40±0,17	2,34±0,16	2,49±0,20	<0,01	<0,01
Р 1 мес, ммоль/л	2,30±0,64	2,33±0,64	2,51±0,60	0,04	0,07
Р ср. за год, ммоль/л	2,30±0,61	2,36±0,56	2,46±0,50	0,05	0,19

1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные;

ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий;

ГС₀ и ГС – пациенты группы сравнения до и после сопоставления

Таблица 2

Характеристика групп по индексу коморбидности Чарлсон и его компонентам

	группа сравнения	группа ПТЭ	p – различие
индекс коморбидности Чарлсон	4,96±2,25	4,31±2,04	0,07
инфаркт миокарда в анамнезе	13%	6%	0,10
сердечная недостаточность	65%	89%	<0,01
болезни периферических артерий	14%	14%	0,97
ОНМК в анамнезе	10%	14%	0,41
деменция	2%	-	0,21
хр. неспецифические заболевания легких	13%	7%	0,18
язвенная болезнь	16%	18%	0,73
патология печени, умеренная	22%	23%	0,87
сахарный диабет, средней тяжести	5%	4%	0,70
ОНМК в анамнезе, осложнения	5%	1%	0,17
сахарный диабет, тяжелое течение	8%	3%	0,07
онкопатология, без метастазов	5%	1%	0,17
патология печени, тяжелая	3%	5%	0,48

Таблица 3

Характеристика терапии МКН-ХБП по группам

	все пациенты	группа сравнения	группа ПТЭ	p – различие
Са-содержащие ФСП	52%	54%	49%	0,50
доза, г/сут		2,3±1,4	2,6±2,0	0,39
севеламер	7%	9%	5%	0,31
доза, г/сут		4,8±1,6	4,8±2,0	0,98
алюминий-содержащие ФСП	5%	7%	4%	0,35
доза, г/сут		2,7±0,4	2,4±0,1	0,17
Всего получали ФСП	58%	61%	54%	0,35
получали один ФСП	51%	52%	51%	0,81
получали два ФСП	6%	9%	4%	0,17
не получали ФСП	42%	39%	46%	0,35
альфакальцитол	47%	48%	47%	0,97
доза, мкг/нед.		2,58±1,32	2,72±2,34	0,71
парикальцитол	13%	14%	12%	0,65
доза, мкг/нед.		13,9±5,0	13,2±1,6	0,69
цинакалцет	23%	33%	11%	<0,01
доза, мг/сут		49±19	40±21	0,27
цинакалцет + D3	15%	19%	10%	0,07

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

Результаты

При оценке динамики лабораторных показателей в группе ПТЭ отмечалось ожидаемое выраженное статистически значимое снижение уровней ПТГ как непосредственно после вмешательства, так и при оценке динамики среднегодовых значений (Таблица 4). При этом гипопаратиреоз с уровнями ПТГ ниже 150 пг/мл в среднем за год отмечался у 52%, а выраженный персистирующий гиперпаратиреоз (ПТГ бо-

Таблица 4

Динамика ближайших к вмешательству и среднегодовых значений лабораторных показателей до и после выполнения ПТЭ

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес, пг/мл	1250 ± 556	175 ± 195	1075 ± 548	931 ÷ 1218	< 0,001
ПТГ ср. за год, пг/мл	1166 ± 527	199 ± 207	966 ± 520	831 ÷ 1102	< 0,001
Са 1 мес, ммоль/л	2,48 ± 0,24	2,13 ± 0,38	0,35 ± 0,45	0,24 ÷ 0,47	< 0,001
Са ср. за год, ммоль/л	2,49 ± 0,20	2,18 ± 0,29	0,31 ± 0,35	0,22 ÷ 0,40	< 0,001
Р 1 мес, ммоль/л	2,51 ± 0,61	1,90 ± 0,71	0,61 ± 0,72	0,42 ÷ 0,79	< 0,001
Р ср. за год, ммоль/л	2,46 ± 0,50	1,96 ± 0,58	0,51 ± 0,53	0,37 ÷ 0,64	< 0,001
1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные; ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий; ДИ – доверительный интервал					

Таблица 5

Динамика ближайших к точке сопоставления и среднегодовых значений лабораторных показателей до и после «точки предполагаемого вмешательства» в группе сравнения

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес, пг/мл	1171 ± 319	1143 ± 387	28 ± 356	-45 ÷ 101	0,449
ПТГ ср. за год, пг/мл	1040 ± 358	1120 ± 407	-80 ± 471	-174 ÷ 14	0,094
Са 1 мес, ммоль/л	2,37 ± 0,32	2,36 ± 0,27	0,005 ± 0,42	-0,08 ÷ 0,09	0,908
Са ср. за год, ммоль/л	2,34 ± 0,16	2,38 ± 0,17	0,017 ± 0,15	-0,01 ÷ 0,05	0,266
Р 1 мес, ммоль/л	2,31 ± 0,64	2,22 ± 0,54	0,09 ± 0,51	-0,01 ÷ 0,19	0,086
Р ср. за год, ммоль/л	2,36 ± 0,56	2,24 ± 0,47	0,12 ± 0,49	0,02 ÷ 0,22	0,015
1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные; ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий; ДИ – доверительный интервал					

лее 600 пг/мл) сохранялся у 9% прооперированных (Рисунок 1). Количество пациентов с ПТГ в целевом диапазоне возросло в 3 раза с 13 до 37%. В данной группе отмечалось значимое выраженное снижение уровней кальция как сразу после операции, так и в динамике среднегодовых значений (в среднем на 12%). Частота устойчивой гипокальциемии составила 44%, в том числе выраженной с уровнем кальция ниже 1,75 ммоль/л в среднем за год после операции – 12% (Рисунок 1). После выполнения ПТЭ отмечалось значимое снижение средних значений фосфатов сыворотки как сразу после операции, так и по среднегодовым значениям (снижение на 20%). Доля пациентов в целевом диапазоне по фосфатам выросла с 4 до 46%.

При этом в контрольной группе пациентов, продолжавших получать медикаментозную терапию резистентного выраженного гиперпаратиреоза, значимые изменения лабораторных показателей отмечались только в отношении уровней фосфатов (Таблица 5, Рисунок 1), среднегодовые значения которых в среднем снизились на 5%. Снижения среднегодовых значений ПТГ в группе сравнения не произошло, и даже отмечалась тенденция к их повышению в динамике за год.

Существенные различия между группами до проведения коррекции состава группы сравнения потре-

бовали оценки выживаемости в скорректированной регрессионной модели Кокса (Рисунок 2). Наряду с фактом проведения ПТЭ в регрессионные модели включались основные параметры, по которым отмечались значимые различия между группами (возраст, пол, длительность заместительной терапии, уровни кальция, фосфатов, ПТГ). Основными факторами, определяющими различия между кривыми выживаемости, были возраст и выполнение ПТЭ. Увеличение возраста на год было связано с увеличением риска смерти на 2,1% ($p=0,03$). Выполнение ПТЭ в данной модели было связано с близким к статистической значимости снижением риска смерти в 2,3 раза ($p=0,06$).

Различие в выживаемости в сопоставленных группах пациентов, перенесших ПТЭ или оставшихся на консервативной терапии, представлено на Рисунок 3 (в log-rank тесте $p=0,009$). Кумулятивная доля выживших через три года в группе ПТЭ и группе сравнения составила $97\pm 2\%$ и $91\pm 3\%$, через 5 лет – $95\pm 3\%$ и $87\pm 4\%$, соответственно.

При сравнении выживаемости в сопоставленных группах в регрессионной модели Кокса значимыми факторами стали возраст (+2,4 % увеличения риска на 1 год, $p=0,064$) и факт выполнения ПТЭ (снижение риска на 60%, $p=0,034$) (Рисунок 4).

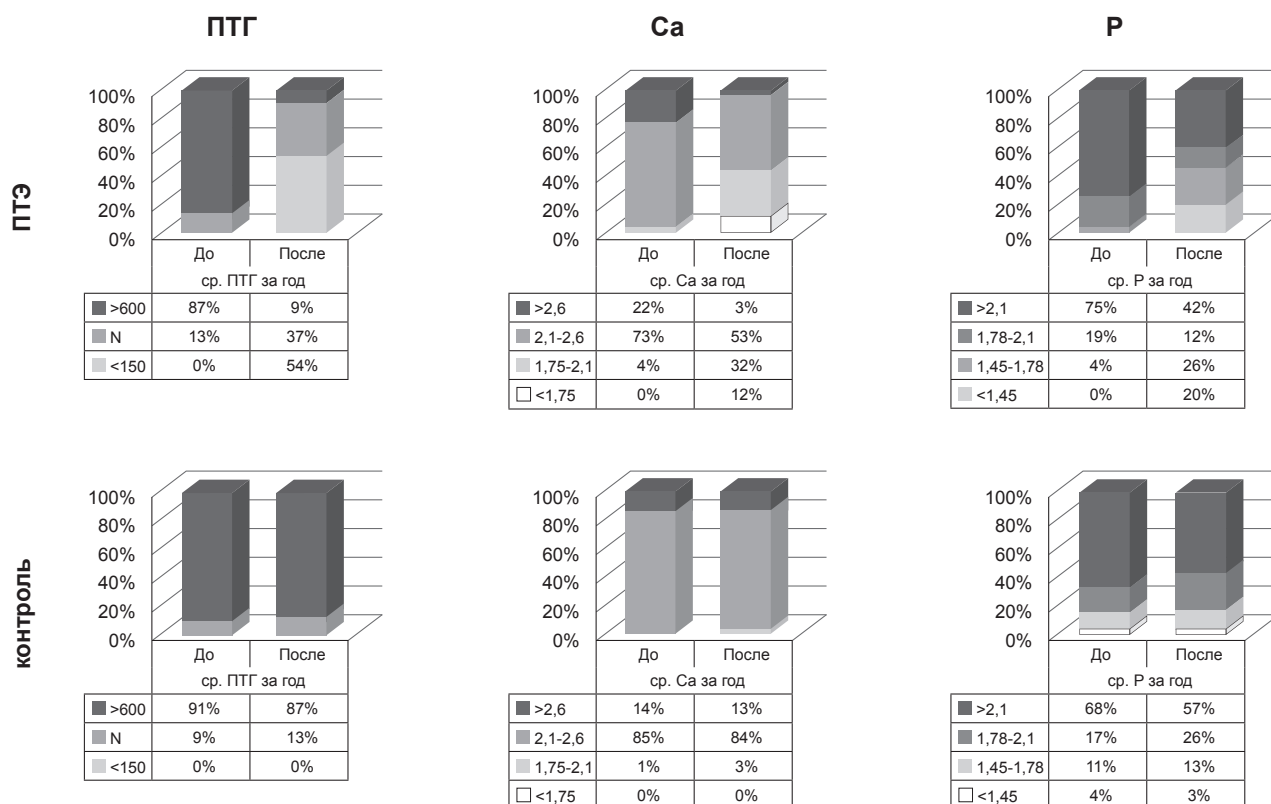


Рисунок 1. Динамика значений лабораторных показателей по группам по категориям

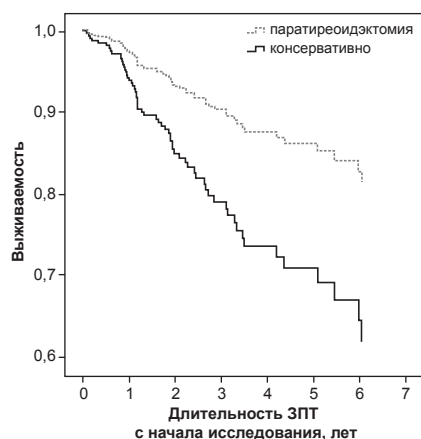


Рисунок 2. Сравнение функций выживаемости в группе паратиреоидэктомии и в исходной контрольной группе (до проведения сопоставления) в регрессионном анализе по Коксу

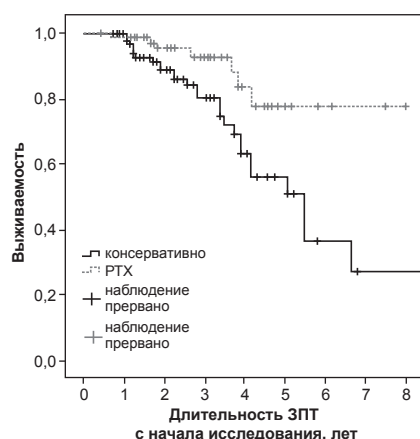


Рисунок 3. Сравнение различий кривых выживаемости в группе паратиреоидэктомии и в сопоставленной контрольной группе в анализе по Каплан-Мейер

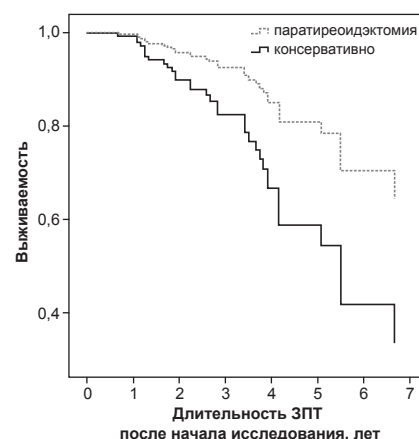


Рисунок 4. Сравнение функций выживаемости в группе паратиреоидэктомии и контрольной группе после сопоставления в регрессионном анализе по Коксу

Обсуждение

Полученное представление об отсутствии значимого влияния медикаментозной терапии выраженного ВГПТ на отдаленные результаты лечения за исключением пациентов в возрастной группе старше 65 лет [21] в очередной раз привело к повышению интереса к инвазивным вмешательствам на паращитовидных железах, в частности, к ПТЭ. В течение нескольких последних лет увеличилось количество работ по сравнению результатов ПТЭ и консервативной терапии выраженного ВГПТ. Данные исследования были направлены на сравнение влияния этих двух вариантов лечения в отношении как сурrogатных маркеров, так и выживаемости. В ряде исследований было показано более значимое влияние

тощичных желез, в частности, к ПТЭ. В течение нескольких последних лет увеличилось количество работ по сравнению результатов ПТЭ и консервативной терапии выраженного ВГПТ. Данные исследования были направлены на сравнение влияния этих двух вариантов лечения в отношении как сурrogатных маркеров, так и выживаемости. В ряде исследований было показано более значимое влияние

ПТЭ на лабораторные показатели и прогрессирование сосудистой кальцификации. Так, *Егшатын А.В.* и соавторы при сопоставлении эффектов ПТЭ и терапии цинакалцетом в рандомизированном исследовании получили существенно большее снижение ПТГ (соответственно, медианы с 2127 до 235 пг/мл и с 1423 до 727 пг/мл) и уровня фосфатов (на 31% и на 14%, соответственно) при ПТЭ. Кроме того, именно ПТЭ, но не терапия цинакалцетом привела к уменьшению выраженности гипертензии при снижении доз гипотензивных препаратов и улучшению липидного профиля, а также к увеличению уровня гемоглобина без изменения дозы ЭПО [3]. В небольшом наблюдательном проспективном исследовании *Daniel W.T.* с соавторами показали значимое замедление скорости прогрессирования сосудистой кальцификации после выполнения ПТЭ (10% против 15% в группе медикаментозной терапии). При этом почти у половины пациентов после ПТЭ прогрессирования кальцификации не происходило [7].

При анализе клинически значимых («твердых») исходов лечения сравнения очень редко были не в пользу ПТЭ [6]. В подавляющем большинстве исследований результаты были лучше после ПТЭ. Сложным вопросом проведения исследований в данной области является практическая сложность организации рандомизированных контролируемых исследований с точки зрения этики, поэтому сравнительные исследования в основном когортные. Наиболее спорным вопросом является методика отбора группы сравнения. Так, в исследовании в США *Sharma* с соавторами 150 пациентов, прооперированных в центре, сравнивали с сопоставленными по возрасту, полу, расе, наличию диабета, длительности и виду диализа 1044 пациентами из базы данных USRDS. При этом каждому включенному в исследование перенесшему ПТЭ подбирались по 7 близких по указанным сопоставляемым показателям пациентов. При среднем периоде наблюдения около 3,5 лет в группе хирургического лечения отмечалось снижение риска смерти на 32% [22]. По сходному принципу проводился отбор в группу сравнения в японском исследовании *Iwamoto N.* с соавторами [12], в котором сравнили выживаемость 88 пациентов, перенесших ПТЭ, и 88 сопоставленных по полу, возрасту, основному заболеванию и длительности диализа с медианой наблюдения 4,4 года. Уровни ПТГ в указанных группах после операции или после включения в исследование составили 37 ± 92 пг/мл и 274 ± 233 пг/мл соответственно. Как общая, так и сердечно-сосудистая выживаемость в группе ПТЭ была выше (90% v. 67% и 95% v. 76%). Серьезным ограничением этих двух исследований явилось отсутствие подтвержденных показаний для ПТЭ в группе сравнения. В тайваньском исследовании *Ma T.L.* с соавторами сравнили выживаемость 60 пациентов, перенесших ПТЭ за шестилетний период с группой из 161 пациента с ПТГ более

800 пг/мл, но продолжавших медикаментозную терапию в этом же временном отрезке. В группе ПТЭ снижение на 66% риска общей смертности оказалось статистически значимым, а снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 69% приближалось к статистической значимости [18]. В еще одном исследовании из Тайваня изучалось влияние ПТЭ на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП без диабета, включавшие смерть, развитие ОНМК и ОИМ. В данное исследование включались только пациенты, соответствующие жестким критериям тяжелого неконтролируемого гиперпаратиреоза с показаниями для проведения ПТЭ (ПТГ более 800 пг/мл в сочетании с клиническими проявлениями выраженного гиперпаратиреоза, сохраняющиеся на фоне проводимой терапии). Сравнение проводилось между пациентами, согласившимися на операцию, и отказавшимися и продолжившими медикаментозную терапию. Группы ПТЭ и медикаментозной терапии не различались по клиническим показателям и коморбидности и имели различия только в уровне кальция ($2,53 \pm 0,15$ v. $2,45 \pm 0,18$ ммоль/л) и фосфатов ($2,00 \pm 0,35$ v. $1,74 \pm 0,29$ ммоль/л, соответственно). При этом в группе хирургического лечения частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов оказалась значительно ниже. В множественном регрессионном анализе по Коксу частота неблагоприятных исходов в данной модели определялась только выбором вида терапии выраженного гиперпаратиреоза [17].

В нашем исследовании пациенты в группу сравнения выбирались на основании лабораторных признаков резистентного к терапии выраженного ВГПТ (сохраняющиеся в течение полугода и более значения ПТГ выше 800 пг/мл при отсутствии значимого снижения значений ПТГ (менее чем на 10%) за это время в результате проводимой терапии). Полученные в нем результаты согласуются с результатами подобных исследований в мире. Как и во многих других исследованиях в группе ПТЭ отмечено значимое снижение риска смерти от всех причин.

Как известно, ценность когортных исследований заключается в возможности оценки влияния факторов в реальных текущих условиях, в нашем случае — особенностей клинического ведения пациентов в регионе, доступности лекарственных препаратов и хирургических методов лечения, информированности пациентов и медицинских работников о существующих вариантах терапии и других. По его результатам можно сделать вывод о том, что в нашей реальной клинической практике продолжение медикаментозной терапии при резистентном ВГПТ (персистировании ПТГ выше 800 пг/мл на фоне проводимой терапии более полугода) приводит к значимому улучшению лабораторных показателей только в отношении уровня фосфатов, а ПТГ чаще имеет тенденцию к нарастанию. При этом выпол-

нение ПТЭ несмотря на выраженные лабораторные сдвиги (частый устойчивый гипопаратиреоз, частый синдром «голодной кости» со стойкой гипокальциемией) и интраоперационные риски приводит к значимому снижению риска смерти. Следует отметить, что в обеих группах индекс коморбидности Чарлсон был ниже, чем, например, в неотобранной популяции 505 диализных пациентов Санкт-Петербурга, где среднее значение составило $6,3 \pm 3,1$ балла [1]. В нашем исследовании не удалось проанализировать влияние ПТЭ на раннюю послеоперационную смертность, поскольку таких случаев в наблюдении не было. Вместе с тем, нельзя не обратить внимания на повторяющиеся в разных исследованиях данные о двухфазном эффекте ПТЭ на выживаемость: по данным USRDS отмечено увеличение риска смерти в группе ПТЭ в течение первого года после операции с последующим его значимым снижением. Эти данные заставляют более внимательно относиться к пациентам в послеоперационном периоде и в течение первого года после операции, в частности в отношении коррекции электролитных нарушений, с учетом риска угрожающих аритмий и повышения риска развития острого инфаркта миокарда [11]. Опираясь на эти данные, представляется целесообразным продолжение консервативной терапии у пациентов с ожидаемой малой продолжительностью жизни.

С учетом результатов реанализа EVOLVE дополнительным фактором при принятии решения о выборе варианта лечения выраженного ВГПТ может стать возраст. У большинства пациентов в возрастной группе старше 65 лет мы можем ожидать положительное влияние на исходы лечения медикаментозной терапии комбинацией цинакальцета с препаратами активной формы витамина D [21].

В диапазоне возможностей от консервативной терапии до различных вариантов ПТЭ, по-видимому – в зависимости от региональных особенностей, свое место должны занять малоинвазивные вмешательства с введением препаратов витамина D [2] (или спирта [4]) в паращитовидные железы с целью достичь апоптоза (или склероза) нодулярно измененной ткани железы – наиболее активного источника секреции ПТГ.

Хотя в когортных исследованиях мы оцениваем влияние выбора варианта лечения только в заведомо ограниченных популяциях (например, в определенном регионе с его особенностями), тем не менее, повторяющиеся результаты из разных популяций: снижении риска смерти в США с наибольшей доступностью медикаментозной терапии ВГПТ, в Тайване с одной из лучших в мире системой здравоохранения и очень высоким уровнем доступности разных вариантов медицинской помощи, в Японии с наилучшей в мире коррекцией ВГПТ и при проведении исследования в период недоступности кальцимитетиков – говорят о том, что в основе вы-

явленного эффекта лежат общие закономерности течения заболевания. Наиболее вероятным фактором, определяющим преимущества ПТЭ, являются необратимые пролиферативные изменения в паращитовидных железах.

Выводы

В условиях реальной клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом лечения для большинства пациентов с резистентным к доступной терапии выраженным вторичным гиперпаратиреозом с устойчивым уровнем ПТГ более 800 пг/мл. Применение паратиреоидэктомии может приводить к значимому снижению риска смерти в данной группе пациентов.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Вишневецкий К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. Нефрология. 2015. 19(4): 89-94.
2. 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.
3. Егшатаян А.В., Рожинская А.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.
4. Полужина Е.В., Езерский А.В. Использование чрескожного введения этанола под контролем ультразвука в лечении вторичного гиперпаратиреоза. Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. 9(1-1): 11-19.
5. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N. Engl. J. Med. 2012. 367(26): 2482-94.
6. Conzo G., Perna A.F., Savica V. et al. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. BMC Surgery. 2013. 13(Suppl 2): S4.
7. Daniel W.T., Weber C., Bailey J.A. et al. Prospective analysis of coronary calcium in patients on dialysis undergoing a near-total parathyroidectomy. Surgery. 2013. 154(6): 1315-21.
8. Duranton F., Rodriguez-Ortiz M.E., Duny Y. et al. Vitamin D treatment and mortality in CKD: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Nephrol. 2013. 37(3):239-48.
9. Fukagawa M., Komaba H., Kakuta T. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: an update on current pharmacotherapy. Expert. Opin. Pharmacother. 2013. 14(7): 863-71. doi: 10.1517/14656566.2013.783017.
10. Goldsmith D., Covic A., Vervloet M. et al. Should patients

with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. 30(5): 698-700.

11. *Ishani A., Liu J., Wetmore J.B. et al.* Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(1): 90-7.

12. *Invamoto N., Sato N., Nishida M. et al.* Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol.* 2012. 25(5): 755-63. doi: 10.5301/jn.5000056.

13. *Jofré R., López Gómez J.M., Menárguez J., et al.* Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int. Suppl.* 2003. (85): S97-100.

14. *Kalantar-Zadeh K., Kuvae N., Regidor D.L. et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006. 70(4): 771-80.

15. *Kim W.Y., Lee J.B., Kim H.Y. et al.* Achievement of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: recommended serum calcium, phosphate and parathyroid hormone values with parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Korean Surg. Soc.* 2013. 85(1): 25-9. doi: 10.4174/jkss.2013.85.1.25.

16. *Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gery C. et al.* Long-term Results of Subcutaneous Parathyroid Grafts in Uremic Patients. *Arch Surg.* 2000. 135(2): 186-190. doi:10.1001/archsurg.135.2.186

17. *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): 508-515.

18. *Ma T.L., Hung P.H., Jong I.C. et al.* Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015: 639587. doi: 10.1155/2015/639587.

19. *Mann M.C., Hobbs A.J., Hemmelgarn B.R. et al.* Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin. Kidney J.* 2015. 8(1): 41-8. doi: 10.1093/ckj/sfu122.

20. *Palmer S.C., McGregor D.O., Craig J.C. et al.* Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. (4): CD005633 (p1-157).

21. *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.

22. *Sharma J., Raggi P., Kutner N. et al.* Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. 214(4): 400-407. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046.

23. *Shiizaki K., Negi S., Hatamura I. et al.* Biochemical and cellular effects of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rats. 2005. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16(1): 97-108.

24. *Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al.* Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(1): 98-109.

25. *Tokumoto M., Tsuruya K., Fukuda K. et al.* Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2002. 62(4): 1196-207.

26. *Tokumoto M., Taniguchi M., Matsuo D. et al.* Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor, calcium sensing receptor, and cell cycle regulating factors. *Ther. Apher. Dial.* 2005. 9 Suppl 1: S27-34.

27. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and non-atherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2013. 3(6): e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.

28. *Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T. et al.* Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000. 58(5): 1980-6.

29. *Zheng Z., Shi H., Jia J. et al.* Vitamin D supplementation and mortality risk in CKD: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol.* 2013. 14: 199. doi: 10.1186/1471-2369-14-199.

Дата получения статьи: 23.10.15

Дата принятия к печати: 7.12.15