

# Оценка эффективности местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек

*Т.В. Саприна, Е.М. Жулина, А.С. Угольников, А.Р. Лоскутова, А.П. Зима*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация*

**Для цитирования:** Саприна Т.В., Жулина Е.М., Угольников А.С. и соавт. Оценка эффективности местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):366-375. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-366-375

## The effect of local injections of a vitamin d receptor activator into the parathyroid glands on the level of parathyroid hormone and mineral metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

*T.V. Saprina, E.M. Zhulina, A.S. Ugolkov, A.R. Loskutova, A.P. Zima*

*Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

**For citation:** Saprina T.V., Zhulina E.M., Ugolkov A.S. et al. The effect of local injections of a vitamin d receptor activator into the parathyroid glands on the level of parathyroid hormone and mineral metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):366-375. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-366-375

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек, минеральные и костные расстройства; парикальцитол; местные инъекции

### *Резюме*

**Цель:** оценить динамику лабораторных показателей (общий кальций, неорганический фосфор, альбумин, уровень щелочной фосфатазы) и концентрации паратгормона после применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в околощитовидные железы (ОЩЖ) у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек терминальной стадии и исходной концентрацией паратгормона 300-600 пг/мл.

**Методы:** в исследование включено 48 пациентов с диагностированной хронической болезнью почек терминальной стадии, получавших лечение в отделении нефрологии и диализа. В основную группу вошли 34 пациента, которым проводились две последовательные инъекции активатора рецепторов витамина D (Парикальцитола) в наиболее увеличенную и технически доступную околощитовидную железу под ультразвуковым контролем положения иглы в ткани. Группу контроля составили 14 пациентов, продолжающие консервативное лечение, у которых не было технической возможности проведения инъекций. Эффективность проведенного лечения оценивалась сравни-

---

*Адрес для переписки: Елизавета Михайловна Жулина*

*e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com*

*Corresponding author: Dr. Elizaveta Zhulina*

*e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com*

*https://orcid.org/0000-0002-0798-1089*

тельным анализом лабораторных показателей до вмешательства и через 6 месяцев после инъекций препарата в основной группе, а также у пациентов с хронической болезнью почек, продолжавших стандартную медикаментозную терапию вторичного гиперпаратиреоза.

**Результаты:** результаты показали статистически значимое снижение уровня паратгормона после 3 и 6 месяцев лечения в основной группе. В контрольной группе, продолжавшей стандартную медикаментозную терапию, отмечалось продолженное увеличение уровня паратгормона и фосфатов в крови. Нежелательные явления и осложнения, такие как гипокальциемия, кровотечение, аллергические реакции и парез возвратного гортанного нерва, не были зарегистрированы за весь период наблюдения.

**Заключение:** исследование подтверждает эффективность местных инъекций активаторов рецепторов витамина D (Парикальцитола) в снижении уровня паратгормона без серьезных осложнений и изменений в уровне кальция. Этот метод может быть использован для коррекции и предотвращения осложнений вторичного гиперпаратиреоза на ранних стадиях у пациентов с хронической болезнью почек терминальных стадий в качестве более безопасного и эффективного лечения.

### Abstract

**Aim:** to assess the dynamics of laboratory parameters (total calcium, inorganic phosphorus, albumin, and alkaline phosphatase levels) and parathyroid hormone (PTH) concentrations after administrating local injections of vitamin D receptor activators into the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. The initial PTH concentration ranged from 300 to 600 pg/ml. This range was chosen to explore a more active strategy for managing the disease at its early stages and preventing the induction and progression of cardiovascular complications associated with secondary hyperparathyroidism.

**Methods:** the study included 48 patients diagnosed with end-stage of chronic kidney disease, who were treated in the nephrology and dialysis department. The main group consisted of 34 patients who received two consecutive injections of a vitamin D receptor activator (Paricalcitol) into the most enlarged and technically accessible parathyroid gland under ultrasound guidance. The control group included 14 patients who continued with conservative treatment due to technical infeasibility of performing the injections. Effectiveness was assessed by comparing laboratory parameters before the intervention and six months after the injections in the main group, and among patients continuing standard medical therapy for secondary hyperparathyroidism.

**Results:** the results showed a statistically significant reduction in parathyroid hormone levels after 3 and 6 months of treatment. In the control group, which continued to receive standard drug therapy, PTH and blood phosphate levels continued to rise. No undesirable effects or complications, such as hypocalcemia, bleeding, allergic reactions, and recurrent laryngeal nerve paralysis, were not observed throughout the observation period.

**Conclusion:** this research confirms the efficacy of local injections of vitamin D receptor activators (Paricalcitol) in reducing PTH levels without significant complications or changes in calcium levels. This method could be employed to correct and prevent secondary hyperparathyroidism complications in early stages among patients with end-stage chronic kidney disease, offering a safer and more effective treatment option.

**Key words:** Secondary Hyperparathyroidism; Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder; paricalcitol; local injections

### Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из главных причин преждевременной смертности колоссального количества людей, в том числе и трудоспособного населения. По данным анализа 77 719 результатов тестов расчетной скорости клубочковой фильтрации в период 2014–2020 годов в 50,5% случаях выявлены отклонения, при этом 10,8% соответствовало 3–5 стадиям почечной недостаточности [1].

В общей популяции Москвы доля пациентов с ХБП составила 4% на 2019 год, из них 4,8% приходилось на 4–5 стадии [2].

Адаптивная функция околощитовидных желез (ОЩЖ) в виде повышения секреции паратгормона (ПТГ) в ответ на прогрессирующее нарастание уровня фосфора, снижение уровня кальция и кальцитриола в крови при декомпенсации процесса приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [3–4], что значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности [5–6]. С длительностью диализной терапии возрастает доля случаев, в которых консервативное лечение ВГПТ неэффективно, достигая 20% после 16 лет от начала заместительной почечной терапии [7–8]. Недавние исследования, основанные на анализе модели выживаемости, показывают четкую

корреляцию выраженности минерально-костных нарушений у пациентов с ВГПТ и количеством летальных исходов. В связи с этим исследователями разных стран рекомендуется коррекция нарушений кальций-фосфорного обмена с нормализацией лабораторных показателей на ранних стадиях ХБП [9]. Доказана эффективность применения малоинвазивного лечения ВГПТ у пациентов, резистентных к консервативному лечению. Использование чрескожных инъекций этанола, направленных на частичную или полную деструкцию ткани ОЩЖ с целью снижения концентрации ПТГ, может достигать эффективности до 80%, однако этот метод сопровождается значительным риском осложнений [10-13]. Парикальцитол действует как селективный активатор витамина D чувствительных рецепторов (VDR), ингибируя секрецию ПТГ ОЩЖ при ВГПТ [14]. Однако при внутривенном введении парикальцитол также может увеличивать всасывание кальция и фосфора из кишечника, повышая риск гиперкальциемии и прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП [15]. Исследования показывают, что локальное введение парикальцитола в ткань ОЩЖ вызывает апоптоз паратироцитов, что в свою очередь снижает концентрацию ПТГ в сыворотке, уменьшает размер желез и не вызывает серьезных побочных эффектов. В отличие от этанола, при местных инъекциях препаратов активной формы витамина D (парикальцитола) концентрация ПТГ снижалась до уровней ниже 360 пг/мл после проведения трех инъекций в ОЩЖ, при этом не наблюдалось гипокальциемии и серьезных осложнений, таких как паралич гортанного нерва или кровоизлияние, в отличие от инъекций этанола [16]. Исследования также подтверждают снижение паратормона с  $921 \pm 356$  до  $754 \pm 330$  пг/мл через 1 месяц после проведения инъекций и с  $1887,81 \pm 726,81$  пг/мл до  $631,06 \pm 393,06$  пг/мл через 6 месяцев после инъекций с сохранением стабильного уровня в течение одного года. Также отмечалось значимое снижение уровня фосфатов (с  $1,94 \pm 0,36$  ммоль/л до  $1,71 \pm 0,34$  ммоль/л) и объема ОЩЖ (от  $0,87 \pm 0,50$  см<sup>3</sup> до  $0,60 \pm 0,36$  см<sup>3</sup>) [14, 17]. Кроме того, данный способ доказал значимое улучшение выживаемости пациентов с ВГПТ и уровнем ПТГ >600 пг/мл [18].

Однако остается малоизученной возможность проведения данного вида терапии на более ранних стадиях заболевания, когда индукция и прогрессирование осложнений вторичного гиперпаратиреоза еще могут быть предотвращены. Целесообразность более ранней коррекции ВГПТ обосновано с позиции профилактики сердечно-сосудистых осложнений и минерально-костных нарушений ВГПТ, а также с позиции более активной и прогнозируемой лечебной тактики у пациентов с полипрагматией и низкой приверженностью к приему большого количества лекарственных препаратов – какими и являются пациенты с ХБП.

**Цель исследования** – оценить динамику лабораторных показателей (общий кальций, неорганический фосфор, альбумин, уровень щелочной фосфатазы) и концентрации паратормона после применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек и исходной концентрацией паратормона 300-600 пг/мл.

### Материалы и методы

Исследование включало 48 пациентов с ВГПТ и ХБП терминальных стадий.

**Критерии включения:** возраст 18-80 лет, диагноз ХБП терминальной стадии, концентрация ПТГ в крови 300-600 пг/мл, верифицированные паращитовидные железы по данным сцинтиграфии, совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** планируемое оперативное вмешательство на органах шеи, паратиреоидэктомии в анамнезе, наличие онкологических заболеваний, беременность, тяжелое соматическое состояние, отказ от процедуры или дальнейшего наблюдения.

В группе включения сформировано 2 выборки детерминированным способом по данным ультразвукового исследования околощитовидных желез. Первая выборка – основная группа (14 человек), в которой у пациентов имелись технические возможности проведения инъекций в ОЩЖ. Вторая выборка – группа сравнения (34 человека), в которой у пациентов не было возможности проведения инъекций в ОЩЖ или ОЩЖ не определялись при ультразвуковом исследовании шеи.

Местные инъекции препарата группы активаторов рецепторов витамина D – раствор для внутривенного введения Земплар (Парикальцитол) 5 мгк/мл – в околощитовидные железы под УЗИ-контролем положения иглы. Процедура включала в себя УЗИ ОЩЖ для предварительного расчёта их объема, топографии, кровоснабжения, технической возможности проведения пункции. Далее производилось введение препарата объемом, составляющим 1/3 от объема ОЩЖ, инъекционно в одну околощитовидную железу по 1 инъекции через 1 день. Суммарно пациент основной группы получал 2 инъекции.

Данный объем препарата (1/3) был выбран с учетом объема паращитовидных желез, поскольку большее введение может спровоцировать разрыв их капсулы. Кроме того, выбранный нами диапазон ПТГ составляет 300-600 пг/мл, в связи с чем для достижения целевых значений и предотвращения нежелательных явлений, нами принято решение ограничиться двумя инъекциями.

Для оценки эффективности проводимого лечения оценивались лабораторные показатели согласно клиническим рекомендациям минеральных и костных нарушений при ХБП (Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD): интактный паратгормон (ПТГ), общий кальций, неорганический фосфор, биохимические показатели (альбумин, уровень щелочной фосфатазы, креатинин). Для более точной оценки уровня кальция в крови использовалась формула Пейна.

Интактный паратгормон определялся методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Диапазон определения: 1,2-5000 пг/мл. Референсные значения: 15-65 пг/мл.

При ультразвуковом исследовании околощитовидных желез (оборудование SonoScape, S35, производство КНР, В-режим) использовали следующие методы и параметры для выбора оптимального места проведения инъекций: определение положения желез относительно окружающих органов, оценку их количества и размеров, расчет объема и анализ кровотока (режим доплерографии).

Эффективность проведенного лечения оценивалась сравнительным анализом лабораторных показателей до вмешательства и через 6 месяцев после инъекций препарата в основной группе, а также у пациентов с хронической болезнью почек, продолжавших стандартную медикаментозную терапию вторичного гиперпаратиреоза.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных статистических программ Statistica (v 13.5.0.17, TIBCO Software Inc.). Было выполнено описание основных характеристик выборки пациентов, таких как среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Для сравнения лабораторных показателей между группами пациентов использовался U-тест Манна-Уитни. Для оценки показателей в динамике и различий между ними использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Оценка статистической значимости результатов проводилась с использованием соответствующих статистических критериев и уровня значимости ( $p < 0,05$ ).

Сроки проведения исследования: декабрь 2020 – май 2023 г.

ЛЭК ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России вынесено заключение об одобрении проведения клинического исследования (протокол №8476/1 от 30.11.2020 г.).

## Результаты

В исследование включено 48 пациентов. Результаты предварительного сравнения групп пациентов показали отсутствие статистически значимых раз-

личий в сравниваемых показателях, включая пол, возраст, стаж заместительной почечной терапии и количество госпитализаций за последние 2 года. Анализ сопутствующей патологии с использованием индекса коморбидности Charlson также не выявил статистически значимых различий между группами. Исходный уровень паратгормона в исследуемой группе был также сопоставим в обеих группах ( $p=0,172$ ), средние концентрации паратгормона в обеих группах пациентов находились в диапазоне 300-600 пг/мл (табл. 1).

## Методы заместительной почечной терапии

В основной группе ЗПТ методом гемодиализа получали 92,86% пациентов, 7,14% – перитонеальным. В группе сравнения 88,24% пациентов находилось на гемодиализе, 11,76% – на перитонеальном.

## Медикаментозная терапия

На момент проведения исследования согласно действующим национальным рекомендациям по лечению ХБП уровень паратгормона у пациентов с ХБП С3-С5, при котором следует планировать превентивные мероприятия развития клинических осложнений ВПТТ, принято считать 50% превышение верхней границы нормы ( $\approx 65-130$  пг/мл). У пациентов с С5Д стадией ХБП при стойком четырехкратном превышении верхней границы нормы рекомендовано проводить лечение, целью которого является достижение целевого диапазона паратгормона 130-260 пг/мл. [19].

Медикаментозная коррекция ВПТТ у пациентов назначалась лечащим врачом-нефрологом при повышении ПТГ выше 200 пг/мл. Коррекция гиперфосфатемии проводилась с помощью Севеламера (суточная доза 2400 мг), который был назначен 41% пациентов в группе сравнения, в основной группе – 50%.

В качестве кальцимитетика применялся Цинакальцет (суточная доза 30 мг), который был назначен всем пациентам обеих групп. Однако приверженность пациентов к соблюдению приема данного препарата оказалась крайне низкой в обеих группах. Так, в основной группе доля пациентов, принимающих Цинакальцет по назначению врача составила 64,2%, в группе сравнения – 67,6%.

Регуляторы кальциево-фосфорного обмена – Альфакальцидол (0,25-1мкг 3 раза в неделю) либо Парикальцитол (5 мкг 3 раза в неделю) – также были назначены всем пациентам обеих групп. Данные препараты пациенты получали в основной группе в 85,7% случаев (12 пациентов), в группе сравнения – 88,2% (30 пациентов).

Кальция карбонат (суточные дозы 4,0-6,0 г) в основной группе получали 28,5% пациентов, в группе сравнения – 17,6%.

Таблица 1 | Table 1

## Основные статистические показатели при сравнении контрольной и исследуемой групп

## The main characteristics of the groups

Показатели	Группа сравнения (n=34)	Основная группа (n=14)	
% женщин	39,58% (19)	8,3% (4)	
Причины ХБП	Пиелонефрит 26,47% Гломерулонефрит 23,53% Поликистоз 20,58% Сахарный диабет 17,64% Нефросклероз 2,94% Врожденные аномалии 2,94% Другие 5,88%	Пиелонефрит 28,57% Диабет 21,42% Поликистоз 21,42% Гломерулонефрит 14,28% Нефросклероз 7,14% Аутоимунные 7,14%	
	медиана (Q1; Q3)	медиана (Q1; Q3)	P
Возраст, лет	56,5 (43; 68)	59 (49; 65)	0,829
Длительность ЗПТ, мес	36 (12; 69)	60 (27; 96)	0,210
Количество госпитализаций за последние 2 года (предшествующих началу наблюдения)	4 (3; 5)	5 (2; 8)	0,854
Индекс коморбидности Charlson, баллы	6 (5; 8)	6 (4; 7)	0,112
Исходный уровень ПТГ, пг/мл	365 (320; 425)	504 (489,25; 601)	0,172
Исходный уровень кальция, ммоль/л	2,1 (2,01; 2,3)	2,1 (2,13; 2,5)	0,633
Исходный уровень альбумин-скорректированного кальция, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,39)	2,3 (2,1; 2,38)	0,936
Исходный уровень фосфора, ммоль/л	1,41 (1,1; 1,6)	1,49 (1,3; 1,7)	0,203
Исходный уровень альбумина, г/л	36 (30; 39)	36,15 (34; 40,3)	0,460
Исходный уровень щелочной фосфатазы, мел/л	93,5 (65,9; 126,8)	98 (82,2; 110,7)	0,307
Исходный уровень креатинина, мкмоль/л	428,85 (278,6; 668)	520,6 (423; 627)	0,312

## Ультразвуковое исследование околощитовидных желез

По данным УЗИ в основной группе паращитовидные железы были визуализированы у всех пациентов. При этом у каждого пациента визуализирована минимум одна железа, 2 – в 21,4% (3 пациента), 3 – в 7,14% (1 пациент). Медиана объема железы составляла 0,015 (0,012; 0,018) мл.

В группе сравнения паращитовидные железы визуализированы в 14,7% (5 пациентов), в единичном количестве с медианой объема 0,016 (0,015; 0,018) мл, при этом наблюдались технические сложности для выполнения инъекций. Так, у 2 пациентов отмечалось близкое расположение магистральных сосудов, у 1 пациента визуализированная железа располагалась на 7 см в глубину от поверхности кожи, у 1 пациента отмечалась эктопированная в средостение околощитовидная железа, у 1 пациента наблюдались трудности с УЗ-дифференцировкой железы с окружающими органами (лимфоузел, узел щитовидной железы).

## Результаты применения местных инъекций парикальцитола в паращитовидные железы

В основной группе пациентов, которым были проведены местные инъекции активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы под ультразвуковым контролем, наблюдалось стойкое и ста-

тистически значимое снижение уровня паратгормона ( $p < 0,05$ ) у всех пациентов. После проведения инъекций внутривенный прием парикальцитола был отменен. После 3 месяцев лечения медиана концентрации паратгормона снизилась с 504 (489,25; 601) пг/мл до 426,55 (363,75; 510,75) пг/мл, что составляет снижение на 15,3% ( $p = 0,001$ ). Через 6 месяцев наблюдения после проведенных инъекций уровень паратгормона дальше снизился до 171,9 (115,5; 266,9) пг/мл, что составляет 65,8% от исходного уровня ( $p = 0,000001$ ; рис. 1).

В контрольной группе было отмечено статистически значимое увеличение медианы концентрации паратгормона ( $p = 0,001$ ) с 365 (320; 425) до 498 (353; 694), что составило 36,4% от исходного уровня за 6 месяцев (рис. 1).

В группе пациентов, которым проводили местные инъекции активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы, не было обнаружено статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция крови, альбумина и альбумин-скорректированного кальция в течение всего периода наблюдения. Эти результаты указывают на стабильность этих показателей при проведении местных инъекций парикальцитола.

В группе сравнения, в которой продолжалась стандартная медикаментозная терапия для управления вторичным гиперпаратиреозом, наблюдался статистически значимый прирост уровня фосфатов крови за 6 месяцев наблюдения с 1,41 (1,1; 1,6)

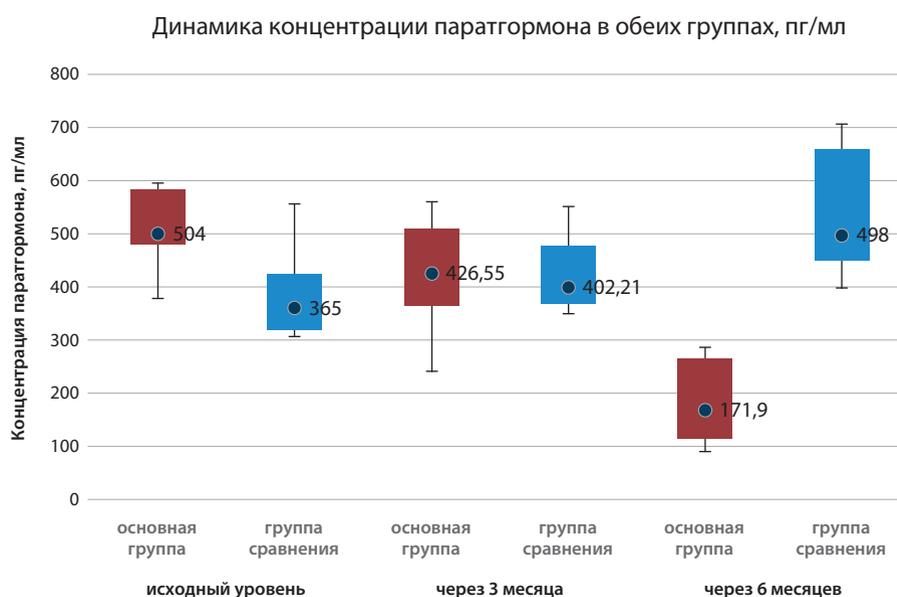


Рис. 1. График динамики уровня паратгормона до исследования, через 3 месяца, через 6 месяцев в обеих группах

Fig. 1. The PTH levels before the study, after 3 months, and after 6 months in the both groups

до 1,6 (1,2; 1,9) ммоль/л,  $p < 0,05$ . Это изменение свидетельствует о нарастании гиперфосфатемии, что может быть неблагоприятным фактором и маркером прогрессирования осложнений хронической болезни почек, а также фактором риска возникновения внекостной кальцификации. В то же время, в основной группе пациентов, которым проводили местные инъекции активатора рецепторов витамина D, не наблюдалось статистически значимого изменения уровня фосфатов крови ( $p = 0,822$ ). Это указывает на сохранение стабильного уровня фосфатов при проведении местных инъекций активатора рецепторов витамина D (табл. 2).

Также, у пациентов, продолжающих стандартную медикаментозную терапию, отмечался прирост паратгормона за 6 месяцев наблюдения на 230,21 (182; 327) пг/мл у 23 пациентов, что составило 63% от начального уровня паратгормона. У 4 пациентов концентрация ПТГ осталась на том же уровне. У 7 пациентов отмечалось снижение на 18,7% – 69,8 (43; 89) пг/мл.

Дополнительно, в основной группе пациентов было обнаружено статистически значимое снижение уровня щелочной фосфатазы в течение 6 месяцев наблюдения. Это может свидетельствовать о положительном воздействии местных инъекций

Таблица 2 | Table 2

Изменение лабораторных показателей до исследования и через 6 месяцев от начала наблюдения в обеих группах  
Changes in laboratory parameters before the study and after 6 after the beginning of the observation

Показатели	Группа сравнения (n=34), исходный уровень, медиана (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=34), через 6 месяцев, медиана (Q1; Q3)	p	Исследуемая группа (n=14), исходный уровень, медиана (Q1; Q3)	Исследуемая группа (n=14), через 6 месяцев, медиана (Q1; Q3)	p
Уровень ПТГ, пг/мл	365 (320; 425)	498 (353; 694)	<0,05	504 (489,25; 601)	171,9 (115,5; 266,9)	<0,05
Уровень кальция, ммоль/л	2,1 (2,01; 2,3)	2,18 (2,03; 2,3)	0,371	2,1 (2,13; 2,5)	2,2 (2,1; 2,2)	0,751
Уровень альбумин-скорректированного кальция, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,39)	2,2 (2,09; 2,4)	0,712	2,3 (2,1; 2,38)	2,2 (2,13; 2,38)	0,701
Уровень фосфора, ммоль/л	1,41 (1,1; 1,6)	1,6 (1,2; 1,9)	<0,05	1,49 (1,3; 1,7)	1,57 (1,25; 1,7)	0,822
Уровень альбумина, г/л	36 (30; 39)	36,2 (32,7; 39,5)	0,251	36,15 (34; 40,3)	36 (35,05; 37,8)	0,344
Уровень щелочной фосфатазы, мел/л	93,5 (65,9; 126,8)	97,4 (72,2; 134,7)	0,275	98 (82,2; 110,7)	78,6 (67,5; 106,6)	<0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	428,85 (278,6; 668)	640,75 (375; 767)	<0,05	520,6 (423; 627)	479,4 (262; 583)	0,307

активатора рецепторов витамина D на течение ВГПГ и обмен фосфатов.

После выполнения местных инъекций парикальцитола не отмечалось осложнений в виде гипокальциемии, аллергических реакций, кровотечений, гематом, пареза возвратного гортанного нерва в течение всего периода наблюдения.

### Обсуждение

Полученные в исследовании результаты подтверждают эффективность местных инъекций активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы для управления вторичным гиперпаратиреозом на ранних стадиях развития заболевания у пациентов с хронической болезнью почек.

Местные инъекции препаратов активаторов рецепторов витамина D в околощитовидные железы предоставляют значительные преимущества по сравнению с продолжением консервативной терапии. Низкая приверженность курсу лечения, как отмечено в группах сравнения и основной группе, может существенно влиять на эффективность терапии и повышать риск возникновения осложнений. Важно отметить, что контролируемое введение препаратов может предоставить дополнительные преимущества, такие как степень управления пациентами назначенным лечением. Прямое введение препаратов может способствовать более надежному выполнению рекомендаций, что, в свою очередь, может снизить риск сердечных осложнений и улучшить общие результаты лечения ВГПГ.

Одним из основных преимуществ является безопасность проводимой процедуры с помощью парикальцитола по сравнению с инъекциями этанола [16]. Инъекции активаторов рецепторов витамина D обычно не вызывают серьезных осложнений. По данным литературы инъекции этанола вызывают гипокальциемию в 50% случаев, боль – 9,6%, кровотечение и гематомы (2%), парез возвратного гортанного нерва (8,34-13,6%) и некроз окружающих тканей (0,2%) [9-12]. Это гарантирует минимальное появление нежелательных побочных эффектов и повышает общий уровень безопасности ее проведения.

Данный способ лечения обладает высокой эффективностью и способен статистически значимо снизить уровень паратормона, что является ключевым фактором в контроле функции околощитовидных желез, прогрессированием минерально-костных нарушений, внекостной кальцификации и развитием сердечно-сосудистой патологии в данной когорте пациентов. Инъекционный местный метод введения парикальцитола имеет значительное преимущество перед внутривенным введением в терапевтических дозах. Это может быть обосновано тем, что местные инъекции обладают более точным доза-эффектом и обеспечивают высокую концентрацию препарата

в парашитовидных железах, что приводит к более быстрому и стабильному снижению уровня ПТГ без гиперкальциемии. Местные инъекции парикальцитола позволяют уже через 3 месяца достигать целевых значений ПТГ. Это в свою очередь повышает соблюдение режима лечения со стороны пациентов и снижает общие затраты на терапию, делая метод более эффективным и экономически обоснованным.

Сравнивая наши данные с представленной в литературных источниках информацией, мы видим сопоставимые тенденции в снижении уровня паратормона. В нашем исследовании уровень ПТГ снизился на 15,3% после 3 месяцев лечения и на 65,8% после 6 месяцев лечения. Эти результаты сопоставимы с данными исследования Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. и соавт. ( $n=37$ ) [17], где отмечалось уменьшение концентрации ПТГ с  $921 \pm 356$  до  $574 \pm 330$  пг/мл за 1 месяц, и до  $556 \pm 227$  пг/мл (39,6%) за год. Также результаты применения местных инъекций Парикальцитола 24 пациентам показали снижение паратормона с  $1887,81 \pm 726,81$  пг/мл до  $1061,77 \pm 701,49$  пг/мл в течение 1-й недели. Через 1 месяц после первой инъекции отмечалось повышение ПТГ выше 600 пг/мл у 17 пациентов, в данном случае был назначен повторный курс. После которого через 1 неделю отмечалось снижение концентрации ПТГ с  $1625,81 \pm 795,69$  пг/мл до  $876,12 \pm 501,01$  пг/мл. У восьми пациентов значения ПТГ восстановились через 3 месяца, и им был назначен третий сеанс лечения. После третьего сеанса лечения уровень ПТГ снизился с  $1208,89 \pm 322,06$  пг/мл до  $831,32 \pm 280,74$  пг/мл через 1 неделю. В конце наблюдения, уровень ПТГ у всех пациентов снизился с  $1887,81 \pm 726,81$  пг/мл до  $631,06 \pm 393,06$  пг/мл, что составляет в среднем 37,7% [14]. Однако исследование Xie S. et al. [14] было проведено с изначально высоким уровнем ПТГ, что объясняет нестабильный результат применения местных инъекций. В нашем исследовании за весь период наблюдения не отмечалось повышения уровня паратормона в крови ни у одного из пациентов.

Другим важным преимуществом является стабильность уровня кальция. В отличие от инъекций этанолом, которые могут вызывать гипокальциемию в 50% случаев [9, 10], инъекции парикальцитола не вызывают статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция крови за 6-12 месяцев наблюдения [14, 17], аналогично нашему исследованию. Это позволяет поддерживать стабильные уровни кальция и предотвращает возможные осложнения, связанные с его дисбалансом.

В отличие от нашего исследования, некоторые данные показывают снижение уровня фосфатов в сыворотке с  $1,94 \pm 0,36$  ммоль/л до  $1,71 \pm 0,34$  ммоль/л у всех пациентов за 6 месяцев после курсов местных инъекций [14]. В то время как наше когортное исследование показало, что продолжение консервативной

терапии приводит к статистически значимому повышению их уровня. Вероятно, это связано с нечетким выполнением рекомендаций по приему препаратов, назначенных с целью коррекции ВГПТ, что приводило к меньшей эффективности консервативной терапии. Как нерегулярность приема препаратов из-за низкой приверженности лечению, так и нарушения в лекарственном обеспечении пациентов с ХБП и ВГПТ, являются факторами риска прогрессирования ВГПТ и в дальнейшем обеспечивают снижение эффективности любой лекарственной терапии. Изменение тактики управления заболеванием на ранних стадиях у пациентов с ВГПТ, у которых имеется техническая возможность проведения малоинвазивных процедур в ОЩЖ, способствует установлению контроля над заболеванием, а значит и снижению рисков, связанных с прогрессированием ВГПТ, в том числе, летальности пациентов.

Другой аспект, который необходимо иметь в виду, состоит в том, что не всегда имеется техническая возможность введения лекарственных средств в ОЩЖ на ранних стадиях ВГПТ. Так, в нашей когорте пациентов с ХБП и ВГПТ (с уровнем секреции ПТГ 300-600 пг/мл) такая возможность была только у 29% больных. С увеличением уровня ПТГ и прогрессированием ВГПТ визуальное увеличение одной или нескольких ОЩЖ, уже более вероятно, и процент таких больных становится больше.

Результаты данного исследования имеют высокую клиническую значимость, поскольку они предлагают новую перспективу в лечении вторичного

гиперпаратиреоза и могут способствовать улучшению здоровья и качества жизни пациентов с ХПН. Данный метод лечения способен эффективно справляться с уровнем ПТГ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, даже у резистентных к консервативной терапии. Снижение уровня ПТГ может уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, данный метод сохраняет стабильный минеральный обмен и не вызывает гипокальциемии. Эти результаты предоставляют новые перспективы для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек и могут быть полезными для будущих исследований и клинической практики.

### Заключение

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают эффективность местных инъекций активатора рецепторов витамина D в паращитовидные железы для управления вторичным гиперпаратиреозом у пациентов с ХБП, особенно в отношении снижения уровня паратормона и фосфатов в крови. Данный способ является безопасной и эффективной альтернативой контролю ВГПТ на более ранних стадиях у пациентов с ХБП.

Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения данных результатов и более глубокого понимания механизмов воздействия активаторов рецепторов витамина D на паращитовидные железы и обмен минералов в организме.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

*None of the authors have conflicts of interest.*

### Вклад авторов:

Т.В.С. – концепция и дизайн исследования, общее руководство, окончательное редактирование текста рукописи, Е.Ж.М. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста А.С.У. – сбор и обработка данных А.Р.Л. – сбор и обработка данных, А.П.З. – сбор и обработка данных, написание исходного варианта текста.

### Author's contribution:

T.V.S. – research concept and design, supervision and final editing of the manuscript text, E.Z.M. – research concept and design, statistical data processing, writing the manuscript; A.S.U. – data collection and analysis, A.R.L. – data collection and analysis, A.P.Z. – data collection and analysis, writing the manuscript.

### Информация об авторах:

**Татьяна Владимировна Саприна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>;

**Елизавета Михайловна Жулина** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

**Александр Сергеевич Угольков** – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: peneksanek@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0004-3302-8074>

**Арина Романовна Лоскутова** – ординатор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: Arinaprnk47@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-4582-0381>

**Анастасия Павловна Зима** – д-р мед. наук, руководитель центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» e-mail: zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

## Author's information:

**Tatiana Saprina**, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

**Elizaveta Zhulina**, e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

**Alexander Ugolkov**, e-mail: penekcanek@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0004-3302-8074>

**Arina Loskutova**, e-mail: Arinapsrnk47@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-4582-0381>

**Anastasia Zima**, e-mail: zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

## Список литературы

1. Фадин А.В., Федин В.А., Зингерман Б.В. и др. Результаты 5-летнего опыта тестирования лабораторией Инвитро скорости клубочковой фильтрации на территории Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2021;13(2):27-33. doi: 10.18565/nephrology.2021.2.27-33  
Fadin DV, Fedin VA, Zingerman BV. The results of 5-year experience in testing the glomerular filtration rate by the Invitro laboratory in the territory of the Russian Federation. Clinical Nephrology. 2021;13(2):27-33. (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2021.2.27-33
2. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутков Е.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. Клиническая нефрология. 2019.3:37-41. doi: 10.18565/nephrology.2019.337-41  
Dudko M.Yu., Kotenko O.N., Shutov E.V., Vasina N.V. et al. Epidemiology of chronic kidney disease among residents of Moscow. Clinical Nephrology (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2019.337-41
3. Sato T, Kikkawa Y, Yamamoto S, Tanaka Y. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. Clin Kidney J. 2019. 12(5):686-692. doi: 10.1093/ckj/sfy136
4. Гайсина А.Р., Вахитова Р.И., Самигуллина А.И. и др. Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП. ПИМ. 2022. 20(1):120-122. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122  
Gaysina, L. R., Vakhitova, R. SH., Samigullina, A. I. et al. Secondary hyperparathyroidism in CKD. Practical Medicine. 2022. 20(1):120-122. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122
5. Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M. et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. 2(1):89-99. doi: 10.2215/CJN.01170905.
6. Jung H.Y., Jeon Y., Park Y. et al. Better quality of life of peritoneal dialysis compared to hemodialysis over a two-year period after dialysis initiation. Sci. Rep. 2019. 9(1):10266. doi: 10.1038/s41598-019-46744-1
7. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью (Практические рекомендации). Нефрология и диализ. 2000. 2(4):352-357.  
G.V. Volgina, Y.V. Perepetchenyyh Practical recommendations on the therapy of secondary hyperparathyreosis in patients with chronic renal failure. Nephrology and Dialysis 2000. 2(4):352-357.
8. Самохвалова Н.А., Романчишен А.Ф., Герасимчук Р.П. и др. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение. Вестник хирургии. 2007. 166(5):78-81.  
Samokhvalova N.A., Romanchishen A.F., Gerasimchuk R.P. et al. Secondary Hyperparathyroidism: Frequency, Clinical Manifestations, Treatment. Vestnik Khirurgii. Surgery Bulletin. 2007. 166(5):78-81.
9. D'Arrigo G, Mallamaci F, Pizzini P, et al. CKD-MBD biomarkers and CKD progression: an analysis by the joint model. Nephrol Dial Transplant. 2023. 38(4):932-938. doi: 10.1093/ndt/gfac212.
10. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, et al. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis as evaluated by parathyroid hormone levels according to K/DOQI guidelines. Ther Apher Dial. 2005. 9(1):48-52. doi: 10.1111/j.1774-9987.2005.00214.x.
11. Chen HH, Lin CJ, Wu CJ, et al. Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. Ann Surg. 2011. 253(4):786-90. doi: 10.1097/SLA.0b013e318211ccc2.
12. Kakuta T, Fukagawa M, Kitaoka M, et al. Japanese Society for Parathyroid Intervention. Percutaneous ethanol injection therapy for advanced renal hyperparathyroidism in Japan: 2004 survey by the Japanese Society for Parathyroid Intervention. NDT Plus. 2008. 1(3):iii21-iii25. doi: 10.1093/ndtplus/sfn082.
13. Onoda N, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Japanese Society for Parathyroid Intervention. New clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. NDT Plus. 2008 1(3):iii26-iii28. doi: 10.1093/ndtplus/sfn083.
14. Xie S, Yu Y, Liu Y, et al. Effectiveness and Safety of Ultrasound-Guided Local Paricalcitol Injection in Treating Secondary Hyperparathyroidism in ESRD: A Retrospective Study. J Clin Med. 2022. 11(22):6860. doi: 10.3390/jcm11226860.
15. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. Expert Opin Pharmacother. 2016. 17(10):1363-73. doi: 10.1080/14656566.2016.1182985.
16. Nakanishi S, Yano S, Nomura R, et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into the parathyroid glands in uraemic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2003. 18(3):iii47-9. doi: 10.1093/ndt/fgf1012.
17. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшинов К.Ю. и др. 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.

18. Гerasимчук Р.П., Земченков А.П. Влияние местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем ультразвукового исследования на динамику лабораторных показателей минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек и на выживаемость пациентов с рефрактерным вторичным гиперпаратиреозом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(2):74-81. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-74-81

*Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu.* Effect of ultrasound-guided direct vitamin D injections into parathyroid glands on laboratory markers and survival of patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(2):74-81. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-74-81

19. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82

Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10-82. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82

Дата получения статьи: 07.02.2024

Дата принятия к печати: 26.06.2024

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 26.06.2024