

© А.Ю.Земченков, Р.П.Герасимчук, К.Ю.Новошконов, Ю.В.Карелина, Ю.Н.Федотов, Р.А.Черников, И.В.Слепцов, А.А.Семенов, А.Н.Бубнов, 2016
УДК 616.447 – 089 – 08.857.061.2

*А.Ю. Земченков^{1,3}, Р.П. Герасимчук³, К.Ю. Новошконов², Ю.В. Карелина²,
Ю.Н. Федотов^{2,3}, Р.А. Черников², И.В. Слепцов^{2,4}, А.А. Семенов^{2,4},
А.Н. Бубнов^{2,3,4}*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ И МЕСТНЫХ ИНЪЕКЦИЙ АКТИВАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D В ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ²Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России; ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ⁴Санкт-Петербургский государственный университет

*A.Y. Zemchenkov^{1,3}, R.P. Gerasimchuk³, K.Y. Novokshonov², Y.V. Karelina²,
Y.N. Fedotov^{2,3}, R.A. Chernikov², I.V. Sleptsov^{2,4}, A.A. Semenov^{2,4},
A.N. Bubnov^{2,3,4}*

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PARATHYROIDECTOMY AND LOCAL VITAMIN D RECEPTOR ACTIVATOR INJECTIONS INTO PARATHYROID GLANDS

¹ First Saint-Petersburg State medical university n.a. I.P.Pavlov, ² North-Western endocrinology and endocrine surgery center, "Saint-Petersburg multiple-discipline center" of Healthcare Ministry of Russia; ³ North-Western State medical university n.a. I.I.Mechnikov; ⁴ Saint-Petersburg State University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: сравнить эффективность инвазивных вмешательств на паращитовидных железах: паратиреоидэктомии (ПТЭ) и местных инъекций витамина D (МИД) – при вторичном гиперпаратиреозе (ВГПТ) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** размеры эффекта инвазивных вмешательств на лабораторные показатели минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП) в сравнении с продолжением доступной консервативной терапии в сопоставленных группах оценены для ПТЭ (84 пациента в лечебной и 105 – в контрольной группах) и МИД (37 – в лечебной и 62 – в контрольной). Размеры эффекта оценены для первого месяца после вмешательства и в сравнении средних значений для предшествовавшего вмешательству и последующего года. Лечебная и контрольная группы для каждого вмешательства были сопоставлены по возрасту, полу, сроку диализа, коморбидности и параметрам МКН-ХБП. Исходный уровень ПТГ в группе ПТЭ составил 1250 ± 556 пг/мл, в группе МИД – 921 ± 356 пг/мл. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** снижение уровня ПТГ после ПТЭ составило 1075 ± 548 пг/мл. У 38% пациентов на протяжении последующего года уровень ПТГ оставался в целевом диапазоне (150–600 пг/мл). Снижение уровня ПТГ после МИД составило 347 ± 360 пг/мл. У 51% пациентов на протяжении последующего года уровень ПТГ оставался в целевом диапазоне. Размер эффекта вмешательства составил более двух стандартных отклонений исходных значений ПТГ для ПТЭ и более одного стандартного отклонения для МИД и оставался стабильным в течение года. По фосфатемии и уровням щелочной фосфатазы размер эффекта был сопоставим для ПТЭ и МИД, по кальциемии статистически значимый размер эффекта продемонстрирован для ПТЭ, но не для МИД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** местные инъекции витамина D при узловой гиперплазии (расчетный объем железы до $0,5 \text{ см}^3$) и умеренном повышении уровня ПТГ (600–1000 пг/мл) могут затормозить прогрессирование ВГПТ, существенно улучшив показатели МКН-ХБП в сравнении с сохранением доступной медикаментозной терапии. Размер эффекта сравним с таковым при ПТЭ, выполняемой в более поздних стадиях гиперплазии.

Ключевые слова: диализ, МКН-ХБП, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, паратиреоидэктомия, местные инъекции витамина D в паращитовидные железы, размер эффекта.

ABSTRACT

AIM: To compare the efficacy of invasive interventions on parathyroid glands: parathyroidectomy (PTE) and local vitamin D injection therapy (LDIT) – in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). **PATIENTS AND METHODS:** The effect size of invasive interventions on laboratory factors of mineral and bone damage CKD in comparison with the continuation of available conservative treatment in matched groups was evaluated for PTE (84 patients in treatment group and 105 – in control) and for LDIT (37 – in treatment group and 62 – in control). The effect size was evaluated for first month after intervention and

Земченков А.Ю. 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56,
СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: kletk@inbox.ru

in comparison between mean values for previous and following year. Treatment and control groups for each intervention were balanced by age, gender, dialysis duration, comorbidity, mineral and bone damage CKD parameters. The baseline PTH levels were 1250 ± 556 pg/ml in PTE group and 921 ± 356 pg/ml in LDIT group. **RESULTS:** The PTH level decreased by 1075 ± 548 pg/ml in PTE group. 38% of patients reached target range of PTH level (150-600 pg/ml) during the following year. The PTH level decreased by 347 ± 360 pg/ml in LDIT group. 51% of patients reached target range of PTH level during the following year. The effect size was approximately equal to two pooled standard deviation (SD) of baseline PTH value for PTE and one SD for LDIT and remained stable for following year. The effect size concerning phosphate and alkaline phosphatase was compatible for PTE and LDIT, while concerning calciemia the effect size was significant only for PTE. **CONCLUSION:** Local vitamin D injection therapy in nodular hyperplasia (calculated gland volume < 0.5 cm³) with moderate PTH elevation (600-1000 pg/ml) are able to retard SHPT progression and improve mineral and bone disease CKD parameters in comparison with continuation of available conservative treatment. The effect size for LDIT is compatible with that for PTE in later stages of hyperplasia.

Key words: dialysis, CKD-MBD, hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, hypocalciemia, hypercalciemia, parathyroidectomy, local vitamin D injections into parathyroid glands, size effect.

ВВЕДЕНИЕ

Целевые значения параметров минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП) – МКН-ХБП – определены в ряде международных [1] и Российских рекомендаций [2], и их достижение является составной частью критериев качества оказания диализной помощи как в мире [3], так и в России [4]. Тем не менее, пути их достижения и конкретные алгоритмы не являются общепризнанными и динамично изменяются по мере накопления новых данных [5] или появления новых лекарственных препаратов. Частота применения паратиреоидэктомии (ПТЭ) в мире снизилась в начале 1990-х гг. при появлении доступных активных форм препаратов витамина D [6, 7], а затем восстановилась на прежнем уровне к 2004 г. в ожидании появления на фармацевтическом рынке цинакальцета. Интересно, что при фактическом его появлении и доступности дальнейшего снижения частоты ПТЭ не произошло [8].

Ключевым ограничением эффективности антигиперпаратиреоидных препаратов является формирование автономных узлов в паращитовидных железах (ПЩЖ). Составляющие их клетки отличаются резко сниженным количеством рецепторов к кальцию и витамину D, что делает медикаментозную терапию малоперспективной [9]. При развитии резистентности к медикаментозной терапии радикальным решением становится одномоментное удаление всей или почти всей ткани ПЩЖ, поскольку повторные операции в той же зоне крайне затруднены технически.

Часто развитие гиперплазии в железах протекает с разной скоростью. Неоднородность прогрессирования гиперплазии легла в основу концепции локальных воздействий на автономные узлы в максимально измененных ПЩЖ с целью восстановления чувствительности к проводимой терапии. Первоначально применялись местные инъекции этанола, вызывающие склерозирование, а затем – местные инъекции активных форм витамина D

(МИД), приводящие к апоптозу клеток железы. Эти технологии стали дополнительным вариантом инвазивных вмешательств на ПЩЖ.

В настоящей работе проведено сопоставление эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в отношении достижения целевых показателей коррекции МКН-ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Детально методика местных инъекций витамина D в ПЩЖ [10] и результаты исследований по оценке влияния двух вмешательств на выживаемость были описаны ранее [11, 12]. В сопоставленных группах пациентов проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов вмешательства и продолжения доступной консервативной терапии МКН-ХБП. Поскольку показания для ПТЭ и МИД различались, группы сравнения были отобраны отдельно из общей популяции в 834 пациента, получавших заместительную почечную терапию (ЗПТ) за период с 2009 по 2014 г. в восьми отделениях диализа Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПКК ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ГБОУ ВПО СЗГМУ им. 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.

Группы сравнения были сопоставлены по уровню ПТГ, кальция, фосфатов, щелочной фосфатазы непосредственно перед включением пациента в исследование и по их средним значениям за предшествующий год, а также по индексу коморбидности Чарлсон. Группа интервенции и группа сравнения для ПТЭ составили 84 и 105 пациентов, для МИД – 37 и 62 пациента, соответственно (табл. 1).

В группу ПТЭ включены все пациенты, которым за указанный период была выполнена паратиреоидэктомия и у которых в анамнезе до 2009 г. не было вмешательств на ПЩЖ.

Критериями включения пациентов в группу сравнения для ПТЭ были: ПТГ > 800 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция > 2,5 ммоль/л или ПТГ > 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 вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ). Исключались пациенты с ПТЭ и МИД в анамнезе.

В группу МИД были включены все пациенты, которым за указанный период проводились курсы местных инъекций витамина D под контролем УЗИ и у которых в анамнезе до 2009 г. не было вмешательств на ПЩЖ.

Критериями включения пациентов в группу сравнения для МИД были: ПТГ > 600 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция > 2,1 ммоль/л при снижении ПТГ < чем на 10%. Исключались пациенты с ПТЭ и МИД в анамнезе.

Показаниями для ПТЭ считали сохраняющийся на фоне проводимой доступной медикаментозной терапии уровень ПТГ > 800 пг/мл; уровень ПТГ > 600 пг/мл с динамикой нарастания на фоне проводимой доступной медикаментозной терапии при выявлении двух и более ПЩЖ с максимальным линейным размером более 1 см или расчетным объемом более 0,5 см³, при выраженной клинической симптоматике в виде костных болей и кожного зуда; или при выраженной гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Показаниями для МИД считали сохраняющийся на фоне проводимой доступной медикаментозной терапии уровень ПТГ > 600 пг/мл или динамику нарастания ПТГ на фоне проводимой терапии с уровнем ПТГ > 400 пг/мл; при выявлении с помощью визуализирующих исследований (УЗИ и скintiграфия или МСКТ с контрастированием) одной или двух доступных для пункции ПЩЖ с максимальным линейным размером не более 1 см и расчетным объемом не более 0,5 см³.

Минимальной приемлемой медикаментозной терапией считалась: прием активаторов рецепторов витамина D (APBD) в эквивалентной (по отношению к альфакальцидолу) дозе > 2,25 мкг/нед, или

прием цинакальцета в дозе 30 мкг/сут и более в качестве монотерапии или в комбинации с APBD.

Поскольку показания для ПТЭ и МИД, а значит – и состав пациентов в этих группах – различны, сопоставить эффективность вмешательств можно только в относительных величинах. Для решения этой задачи избрана оценка размера эффекта (effect size), сопоставляющего величину изменения параметра в результате воздействия с разбросом исходных значений параметра [13,14]. Размер эффекта (статистика g Хеджеса [15]) рассчитывается по формулам:

$$g = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s^*}; \quad s^* = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}},$$

где $\bar{x}_1, \bar{x}_2$ и s_1 и s_2 – средние величины и стандартные отклонения изменений параметра в результате воздействия в двух группах, s^* – объединенное стандартное отклонение для двух групп, n_1 и n_2 – число пациентов в группах. Статистика g корректируется на число наблюдений по упрощенной формуле или табличным значениям [16]. On-line калькуляторы размера эффекта доступны в сети Интернет¹.

Такой подход открывает возможность сопоставления не вполне однородных данных [17]. Кроме того, он позволяет исследователю перейти от простого подтверждения статистической значимости различий к количественному измерению (или сравнению) величины эффекта исследуемого воздействия (воздействий), практически интерпретируемому по клиническому результату.

Вторым методом сопоставления была оценка доли пациентов, достигших целевых значений избранного параметра [2] (ПТГ – 150–600 пг/мл; Са – 2,1÷2,5 ммоль/л; фосфаты – 1,13÷1,78 ммоль/л). Именно эти результаты оцениваются в большинстве программ по улучшению качества в области диализной терапии (Continuous Quality Improvement) в мире [18, 19], а также составляют основу «Программы поощрения качества» (Quality Incentive Programs – QIP) и являются ключевыми ориентирами, влияющими на оплату в Перспективной системе платежей в США [20], или в достижении 30 ключевых индикаторов качества – Key Performance Indicators в крупнейшей сети диализных центров [3]. Оценка доли пациентов, достигших целевых значений избранных параметров составляет основу критериев качества, принятых Российским диализным обществом в 2014 г. [4].

¹ <http://www.cem.org/effect-size-calculator>; http://www.psychometrica.de/effect_size.html, доступ 15.05.2016.

Таблица 1

Характеристика групп вмешательств и групп сравнения

Показатель	ПТЭ, n=189		МИД, n=99		ПТЭ v. МИД
	группа сравнения	группа ПТЭ	группа сравнения	группа МИД	
Число пациентов	105	84	37	62	
Доля мужчин в группе	41%	52%	27%	36%	p=0,01
Возраст, лет	52 ± 14	48 ± 14	47 ± 13	51 ± 13	p=0,7
Общий срок ЗПТ, мес	91 ± 69	113 ± 66	83 ± 48	89 ± 42	p=0,02
Срок ЗПТ до старта исследования, мес	57 ± 63 #	79 ± 59	43 ± 31	36 ± 35	p<0,001
ПТГ 1 мес, пг/мл	1171 ± 319	1250 ± 556	921 ± 356	823 ± 154	p<0,002
ПТГ, ср. за год, пг/мл	1040 ± 358	1166 ± 527	770 ± 333	750 ± 188	p<0,001
Са 1 мес, ммоль/л	2,37 ± 0,32 #	2,48 ± 0,24	2,32 ± 0,22	2,32 ± 0,25	p<0,001
Са ср. за год, ммоль/л	2,34 ± 0,16 #	2,49 ± 0,20	2,29 ± 0,19	2,32 ± 0,22	p<0,001
Р 1 мес, ммоль/л	2,33 ± 0,64	2,51 ± 0,60	1,92 ± 0,5	2,08 ± 0,35	p<0,001
Р ср. за год, ммоль/л	2,36 ± 0,56	2,46 ± 0,50	1,81 ± 0,48	2,04 ± 0,39	p<0,001
Индекс коморбидности Чарлсон	4,96 ± 2,25	4,31 ± 2,04	4,86 ± 2,1	5,29 ± 2,32	p=0,18

Отличие групп сравнения от групп вмешательств; * различия между группами вмешательств; ПТЭ – паратиреоидэктомия; МИД – местные инъекции витамина D в паращитовидные железы.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17.0 («SPSS Inc», США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me , 25%квартиль; 75%квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R_s) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика групп вмешательств и групп сравнения представлена в табл. 1. В группе ПТЭ в сравнении с сопоставленной группой были достоверно выше длительность предшествовавшей ЗПТ и уровень кальциемии как непосредственно перед включением в исследование, так и в среднем за предшествовавший год. В группе МИД в сравнении с сопоставленной группой выше был по среднегодовой уровень фосфатов до включения в исследование. Для всех указанных параметров со значимыми различиями наблюдалось исходное смещение в потенциально неблагоприятную сторону для групп вмешательств: больший срок ЗПТ, выше кальциемия и фосфатемия. Индексы коморбидности не различались между группами вмешательств и группами сравнения.

В табл. 2 представлены непосредственные ре-

зультаты вмешательств (через 1 мес) и отсроченные результаты – по средним значениям за предшествовавший и последующий годы.

В группе ПТЭ достигнуто достоверное снижение уровня ПТГ непосредственно после операции (на 86%) и в течение года (на 83%), кальциемии (на 14 и 13%), фосфатемии (на 24 и 21%), уровня щелочной фосфатазы (на 38 и 49%, соответственно). В группе сравнения не произошло изменений за месяц после контрольной временной точки, а за год отмечено снижение фосфатов на 5% и щелочной фосфатазы – на 25%.

В группе МИД достигнуто достоверное снижение уровня ПТГ непосредственно после вмешательства (на 36%) и в течение года (на 28%), кальциемия не изменилась, а уровень фосфатов снижался только в краткосрочной перспективе (на 10%), достигая в среднем за последующий год средних значений за предшествовавший год; уровень щелочной фосфатазы уменьшился на короткий период (1–2 квартала), не различаясь по средним значениям предшествовавшего и последующих годов. В группе сравнения не произошло изменений за месяц после контрольной временной точки, а за год отмечено повышение уровня фосфатов на 8%.

Соотношение размеров эффекта представлено на рис. 1.

Размер эффекта вмешательства составил более двух стандартных отклонений исходных значений ПТГ для ПТЭ и более одного стандартного отклонения для МИД. Размер эффекта оставался стабильным в течение года. Если в отношении фосфатемии и уровня щелочной фосфатазы размер эффекта был сопоставим для ПТЭ и МИД, то в отношении кальциемии статистически значимый размер эффекта продемонстрирован для ПТЭ, но

Таблица 2

Влияние инвазивных вмешательств на лабораторные параметры МКН-ХБП

Показатель	До	После	Разность	95% ДИ	p
Группа паратиреоидэктомии, N=84					
ПТГ, 1 мес, пг/мл	1250 ± 556	175 ± 195	-1075 ± 548	-1218 ÷ -931	<0,001
ПТГ, за год, пг/мл	1166 ± 527	199 ± 207	-966 ± 520	-1102 ÷ -831	<0,001
Са, 1 мес, ммоль/л	2,48 ± 0,24	2,13 ± 0,38	-0,35 ± 0,45	-0,47 ÷ -0,24	<0,001
Са, за год, ммоль/л	2,49 ± 0,20	2,18 ± 0,29	-0,31 ± 0,35	-0,40 ÷ -0,22	<0,001
Р, 1 мес, ммоль/л	2,51 ± 0,61	1,90 ± 0,71	-0,61 ± 0,72	-0,79 ÷ -0,42	<0,001
Р, за год, ммоль/л	2,46 ± 0,50	1,96 ± 0,58	-0,51 ± 0,53	-0,64 ÷ -0,37	<0,001
ЩФ, 1 мес, МЕ/л	261 ± 330	133 ± 181	-99 ± 171	-153 ÷ -46	0,001
ЩФ, за год, МЕ/л	262 ± 340	146 ± 106	-129 ± 203	-193 ÷ -64	<0,001
Группа сравнения для группы паратиреоидэктомии, N=105					
ПТГ, 1 мес, пг/мл	1171 ± 319	1143 ± 387	-28 ± 356	-101 ÷ 45	0,449
ПТГ, за год, пг/мл	1040 ± 358	1120 ± 407	80 ± 471	-14 ÷ 174	0,094
Са, 1 мес, ммоль/л	2,37 ± 0,32	2,36 ± 0,27	-0,005 ± 0,42	-0,09 ÷ 0,08	0,908
Са, 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	-0,19 ÷ 0,01	0,086
Р, за год, ммоль/л	2,36 ± 0,56	2,24 ± 0,47	-0,12 ± 0,49	-0,22 ÷ -0,02	0,015
ЩФ, 1 мес, МЕ/л	164 ± 119	199 ± 184	35 ± 121	6 ÷ 65	0,019
ЩФ, за год, МЕ/л	162 ± 114	205 ± 187	43 ± 131	11 ÷ 76	0,01
Группа местных инъекций, N=37					
ПТГ, 1 мес, пг/мл	921 ± 356	574 ± 330	-347 ± 360	-471 ÷ -223	<0,001
ПТГ, за год, пг/мл	770 ± 333	556 ± 227	-214 ± 255	-302 ÷ -127	<0,001
Са, 1 мес, ммоль/л	2,32 ± 0,22	2,37 ± 0,25	0,04 ± 0,16	-0,01 ÷ 0,1	0,12
Са, за год, ммоль/л	2,29 ± 0,19	2,32 ± 0,2	0,03 ± 0,13	-0,02 ÷ 0,07	0,2
Р, 1 мес	1,92 ± 0,5	1,74 ± 0,47	-0,18 ± 0,24	-0,26 ÷ -0,09	<0,001
Р, год	1,81 ± 0,48	1,85 ± 0,41	0,02 ± 0,25	-0,05 ÷ 0,11	0,44
ЩФ, 1 мес МЕ/л	119 ± 46	100 ± 46	-20 ± 42	-34 ÷ -5	0,01
ЩФ, за год МЕ/л	109 ± 46	100 ± 38	-9 ± 38	-22 ÷ 4	0,16
Группа сравнения для группы местных инъекций, N=62					
ПТГ, 1 мес, пг/мл	823 ± 154	838 ± 270	15 ± 308	-64 ÷ 95	0,71
ПТГ, за год, пг/мл	750 ± 188	834 ± 219	84 ± 277	13 ÷ 156	0,02
Са, 1 мес, ммоль/л	2,32 ± 0,25	2,3 ± 0,18	-0,02 ± 0,22	-0,08 ÷ 0,04	0,44
Са, за год, ммоль/л	2,32 ± 0,22	2,33 ± 0,18	0,01 ± 0,21	-0,05 ÷ 0,07	0,71
Р, 1 мес, ммоль/л	2,08 ± 0,35	2,09 ± 0,41	0,01 ± 0,28	-0,06 ÷ 0,09	0,74
Р, за год, ммоль/л	2,04 ± 0,39	2,19 ± 0,42	0,16 ± 0,37	0,05 ÷ 0,25	<0,001
ЩФ, 1 мес, МЕ/л	144 ± 112	146 ± 112	2 ± 49	-14 ÷ 18	0,78
ЩФ, за год, МЕ/л	133 ± 102	146 ± 106	13 ± 57	-6 ÷ 33	0,18

Примечание. ПТГ – паратгормон; Са – общий кальций; Р – фосфаты; «1 мес» – уровни параметров непосредственно до и после вмешательства; «за год» – средние значения за предшествовавший и последующий год до/после вмешательства (или эквивалентной точки для группы сравнения). Распределение уровней ПТГ в группах не отличалось от нормального.

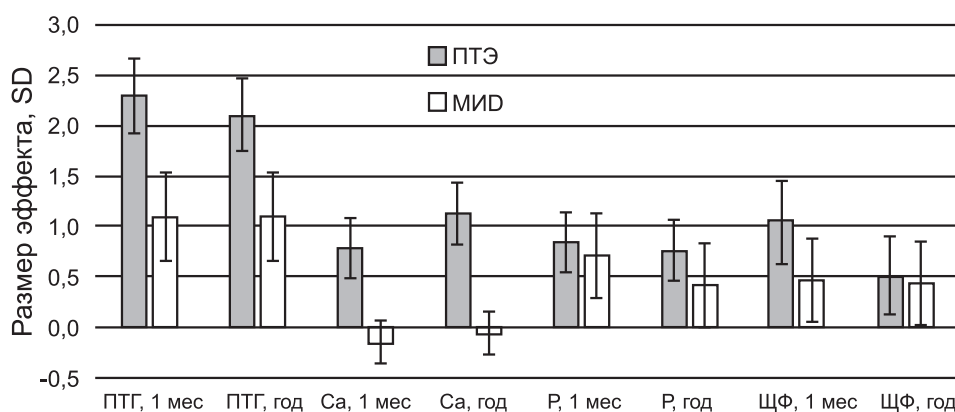


Рис. 1. Соотношение размеров эффекта ПТЭ и МИД на параметры МКН-ХБП: непосредственный и в течение года.

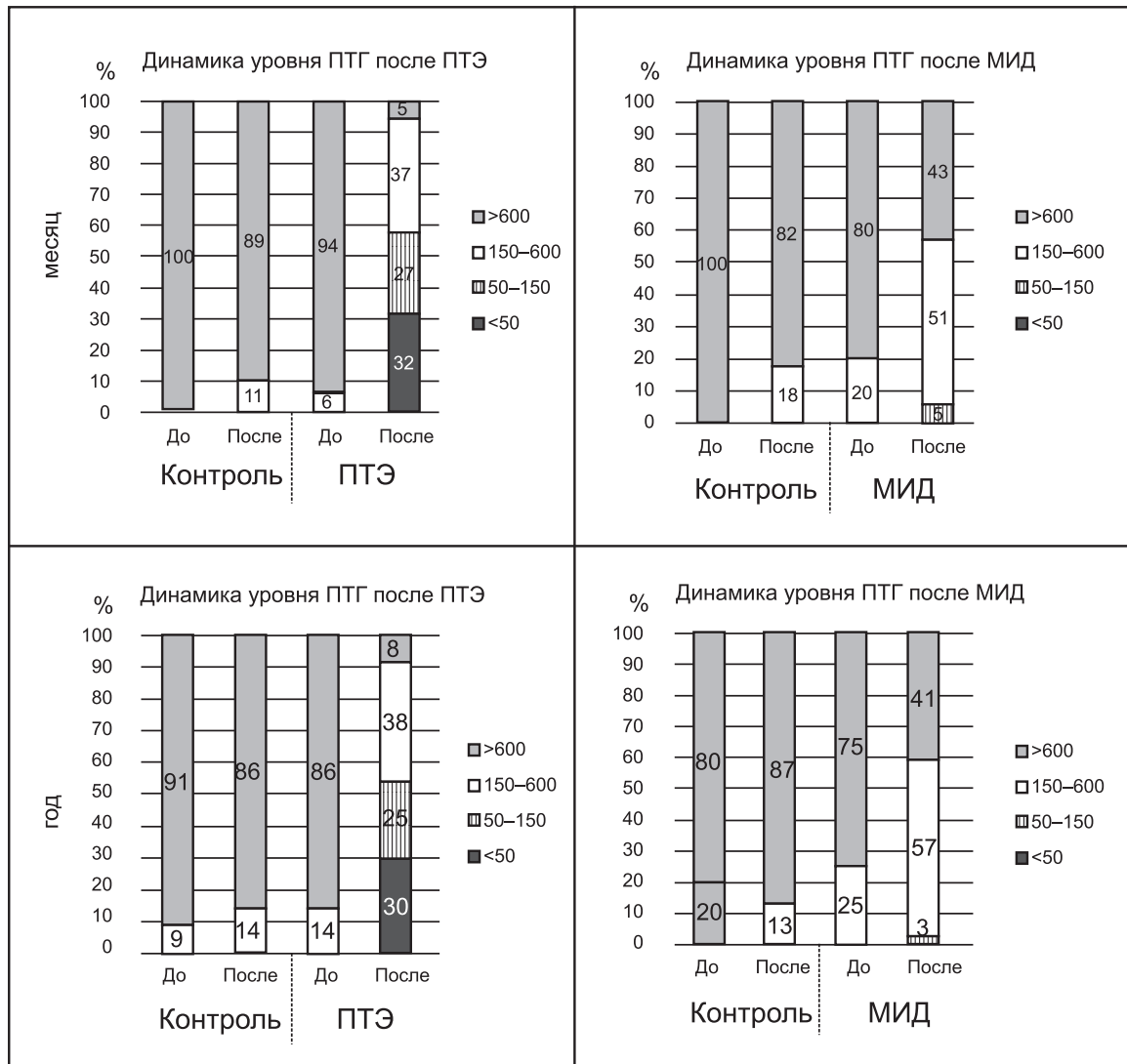


Рис. 2. Изменение распределения пациентов в группах сравнения и группах инвазивных интервенций по уровню ПТГ через 1 мес и по средним значениям ПТГ за годовые интервалы, предшествующий вмешательству и последующий. Под парами распределений до и после вмешательства представлена значимость различий (p в χ^2 -тесте) в распределениях. В скобках представлена значимость различий (p в χ^2 -тесте) исходных распределений между группами вмешательств и сравнения.

не для МИД; размер эффекта был стабилен в течение года.

Непосредственно после ПТЭ в 95% (80/84) случаев ПТГ снизился до уровня менее верхней границы целевого диапазона, при этом в 59% (49/84) случаев снижение произошло в диапазон ниже целевого, в том числе в 32% (27/84) случаев – ниже 50 пг/мл (рис. 2). В течение года доля пациентов, достигших целевого диапазона, практически не изменилась (37% исходно, 38% – через год), доля пациентов с ПТГ ниже целевого диапазона незначительно снизилась (59% → 55%, $p=0,6$). Только 2 пациента из первоначально достигших целевого диапазона за год формально вышли из него (602 и 693 пг/мл). В группе сравнения изменения в доле пациентов в целевом диапазоне по среднегодовым значениям до и после избранной даты на произошло ($p=0,3$).

Своевременно выполненные, МИД оказывали на уровень ПТГ значимый непосредственный эффект, который сохранялся в течение, по меньшей мере, года. МИД, в отличие от ПТЭ, никогда не сопровождался избыточным снижением уровня ПТГ. Доля пациентов, достигших целевого диапазона непосредственно после вмешательства, составила 51% (19/37) и сохранялась на уровне 57% (21/37) в течение года (см. рис. 2). Только у одного пациента уровень ПТГ снизился до нижней границы целевого диапазона (150 пг/мл). Среди не достигших целевого диапазона средний уровень ПТГ составил 816 ± 178 пг/мл, снизившись на $17 \pm 22\%$ ($p<0,05$); в подгруппе достигших целевого диапазона снижение составило $24 \pm 30\%$ ($p=0,003$). В целом по группе МИД доля пациентов со снижением ПТГ более 30% составила 49%, аналогичная доля среди

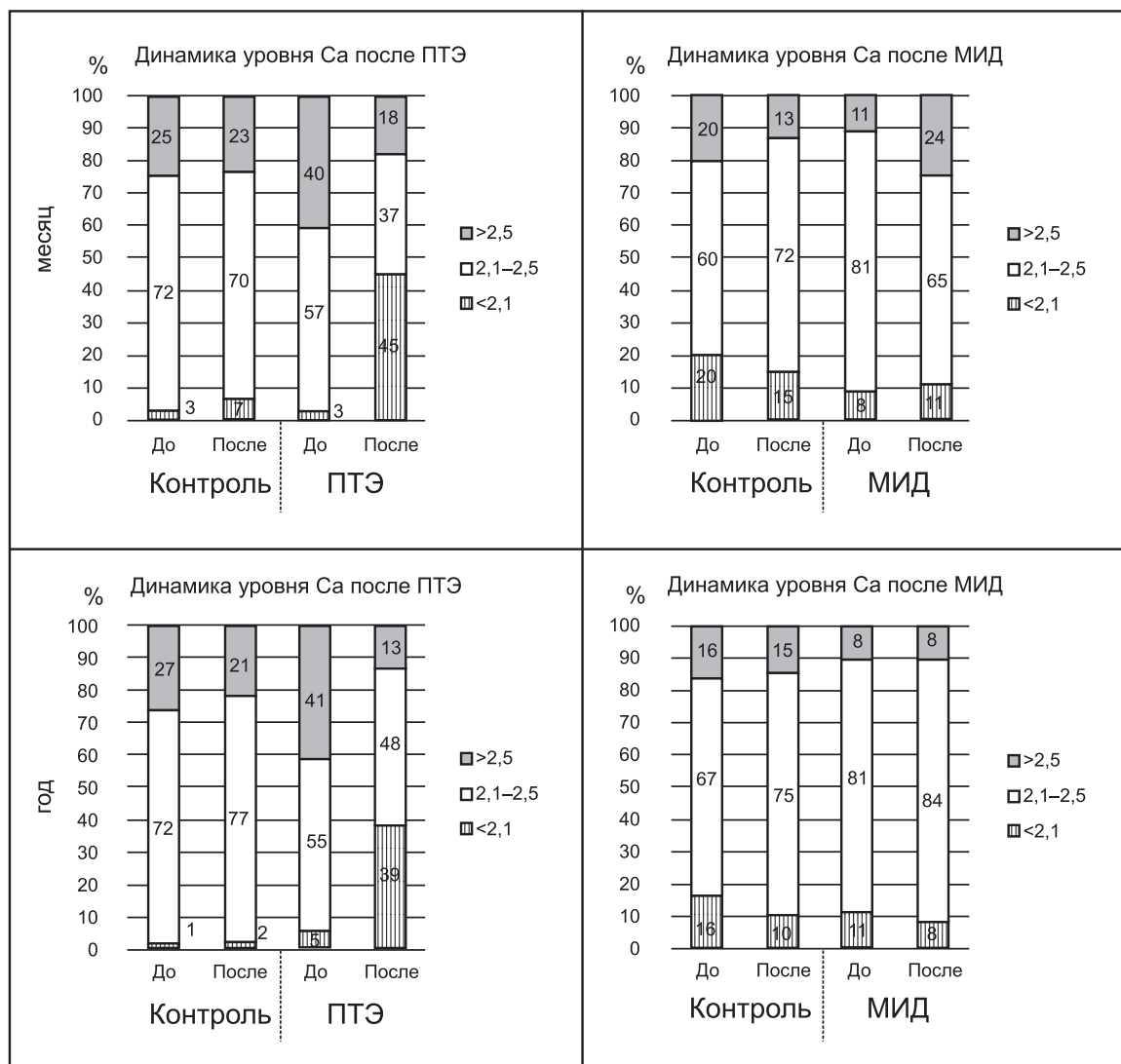


Рис. 3. Изменение распределения пациентов в группах сравнения и группах инвазивных интервенций по уровню кальция через 1 мес и по средним значениям кальция за годовые интервалы, предшествовавший вмешательству и последующий.

пациентов с уровнем ПТГ в предшествовавший год >600 пг/мл – 65%.

МИД в краткосрочной и долгосрочной перспективе не смещали распределение уровня кальциемии (рис. 3). После ПТЭ гипокальциемия сохранялась через 1 мес у 45% пациентов, в течение года – у 39% пациентов; у пациентов с гипокальциемией достигнутые уровни ПТГ не отличались от таковых у остальных пациентов – ни непосредственно после вмешательства, ни по среднегодовым значениям. Незначительное отличие среднего уровня кальциемии (непосредственно после вмешательства и по среднегодовым значениям) среди пациентов с достигнутым уровнем ПТГ <50 пг/мл: $2,22 \pm 0,38$ в. $2,12 \pm 0,24$ ммоль/л и $2,26 \pm 0,29$ в. $2,14 \pm 0,26$ ммоль/л, соответственно, – не достигли статистической значимости ($p > 0,1$).

После ПТЭ доля пациентов с гиперфосфатемией

по среднегодовым значениям снизилась с 92 до 54% ($p < 0,001$), после МИД – с 67 до 37% ($p = 0,01$). Суммарно после ПТЭ доля пациентов по избранной категории без гиперфосфатемии ($1,45 \div 1,78$; $1,13 \div 1,45$; $<1,13$ ммоль/л) увеличилась на 38% за счет переходов между категориями (рис. 4); после МИД это увеличение составило 28%. Таким образом, увеличение доли пациентов без гиперфосфатемии не различалось между двумя вмешательствами ($p = 0,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования обоснованных алгоритмов коррекции вторичного гиперпаратиреоза при ХБП необходимы сравнительные исследования, сопоставляющие различные методы. Определенная эффективность фармакологической терапии, направленной на воздействие на рецепторы к каль-

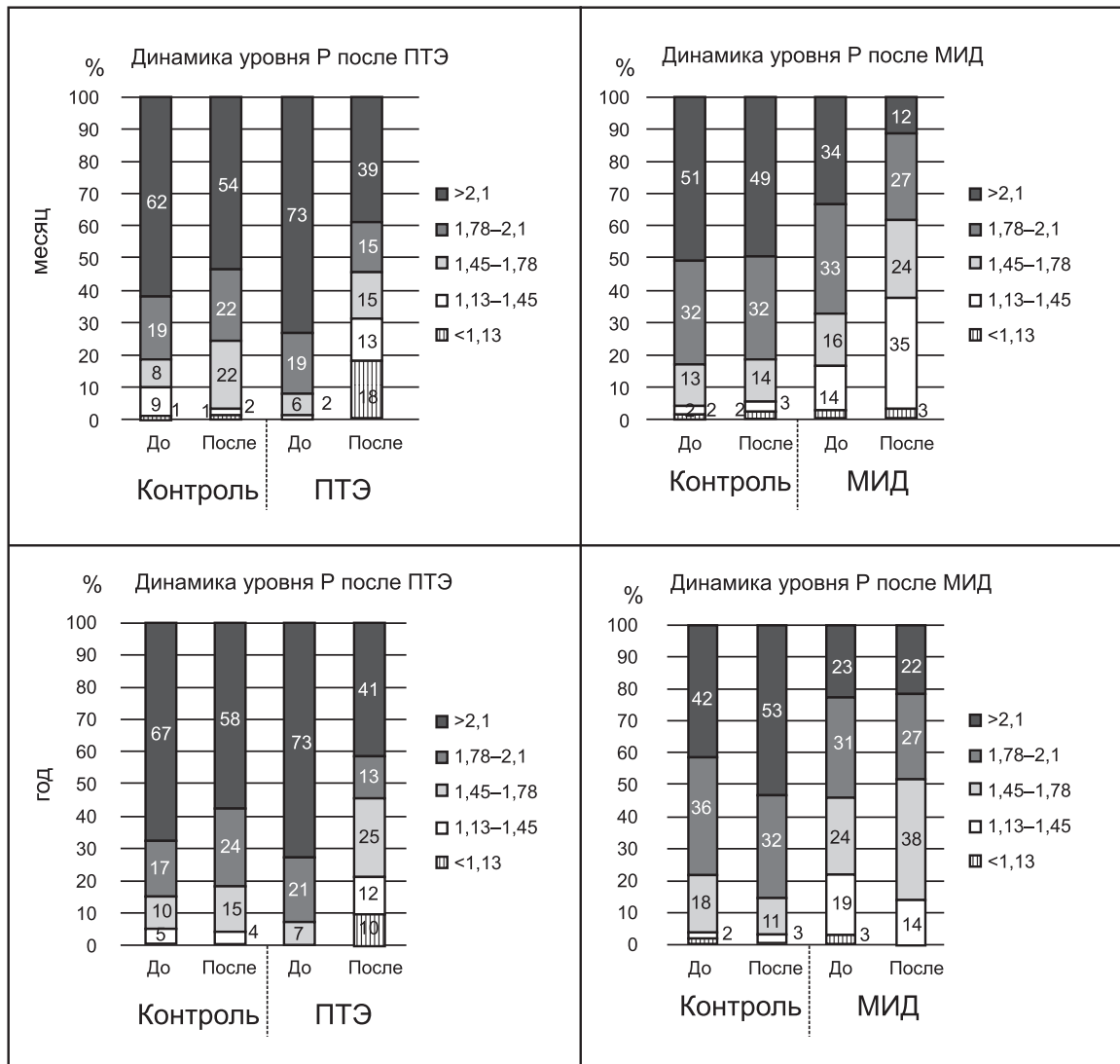


Рис. 4. Изменение распределения пациентов в группах сравнения и группах инвазивных интервенций по уровню фосфатов через 1 мес и по средним значениям кальция за годовые интервалы, предшествовавший вмешательству и последующий.

цию и к витамину D на секретирующих клетках ПЩЖ, подтверждена в многочисленных исследованиях [21, 22], в том числе и сравнительных, и в опубликованных метаанализах [23, 24]. В зависимости от расставленных акцентов на различных твердых и суррогатных показателях эффективности и безопасности, результаты этих оценок разнятся. Фармакологическая коррекция ВГПТ даже при своевременном применении не всегда приводит к необходимому результату, а современные дорогостоящие ее варианты не всегда рассматриваются как метод выбора, иногда заслуживая лишь статус «rescuer treatment» («терапия спасения») [25] даже в самых экономически развитых странах [5, 26]. Она остается под тщательной (и критической) оценкой соотношения цена/эффективность [27, 28] в том числе и в реальной российской практике [29]. По расчетам на материалах из США, терапия

цинакалцетом с высокой вероятностью становится выгодной при приемлемости для общества порога в 100 тыс USD за скорректированный на качество год жизни [30]. В отношении достижения целевых показателей минерального обмена, различные варианты антигиперпаратиреотидной терапии можно считать близкими по эффективности. Например, в рандомизированном исследовании PARADIGM в группе из 312 пациентов результаты применения цинакалцета и парикальцитола в качестве монотерапии не различались по степени снижения ПТГ (на 12% [–20 ÷ –4%] от 846 пг/мл для цинакалцета и на 7% [–15 ÷ 1%] от 816 пг/мл для витамина D: различие в динамике составило –5% (–15 ÷ 5%), $p=0,35$). Группы не различались и по доле пациентов, достигших вторичных конечных точек: 19% v. 15% пациентов со снижением ПТГ > 300 пг/мл и 43% v. 34% пациентов, достигших >30% снижения

ПТГ [31]. Две группы пациентов демонстрировали разнонаправленную динамику FGF-23: цинакалцет снижал FGF-23, а аналоги витамина D повышали, что, впрочем, не было связано с уровнем ПТГ, а в большей мере ассоциировалось с динамикой уровня фосфатов и произведения P•Ca [32].

Эффективность терапии может зависеть от исходных условий; например, во вторичном анализе по подгруппам исследования EVOLVE наблюдалась тенденция к снижению рисков достижения первичной композитной точки при терапии цинакалцетом при ПТГ < 900 пг/мл (v. > 900 пг/мл) и при длительности лечения диализом менее 2 лет (v. > 2 лет) – то есть при условиях, когда ниже вероятность уже произошедшего формирования узловой гиперплазии ПЩЖ [21]. Риск недостижения целевых значений ПТГ в исследовании М. Yamamoto и соавт. [33] при терапии цинакалцетом был почти в 6 раз выше в группе пациентов с двумя и более увеличенными ПЩЖ (> 500 мм³ в объеме или > 10 мм по наибольшему размеру). Давно известно, что эти параметры с высокой вероятностью являются указаниями на узловой характер гиперплазии [34], и все пациенты с рефрактерностью к антигиперпаратиреоидной терапии имеют, по меньшей мере, одну железу с узловой гиперплазией [35].

Формирование узловой гиперплазии ПЩЖ с выраженным снижением чувствительности к кальцию и витамину D (за счет снижения плотности рецепторов) делает максимально эффективными инвазивные вмешательства, наиболее распространенным из которых является ПТЭ. За много лет применения этого оперативного вмешательства не сформировались однозначные оценки в отношении оптимального выбора варианта ПТЭ. В метаанализе пяти рандомизированных или наблюдательных исследований (опубликованных по апрель 2014 г.) J. Chen и соавт. [36] сравнили субтотальную РТХ и тотальную РТХ с трансплантацией ткани железы на предплечье и не обнаружили различий между методиками в частоте рецидивного ВГПТ (первичная точка), а также в изменениях уровня кальция, фосфатов, щелочной фосфатазы и ПТГ. Выбор конкретного метода, таким образом, целесообразно основывать на сложившейся практике и опыте хирурга [37]. Вариантом субтотальной РТХ является *near-total* («почти тотальная») ПТЭ, когда оставляемый васкуляризированный фрагмент одной ПЩЖ имеет не более чем двукратный размер по отношению к нормальной железе [38]. Стандартным требованием к выполнению ПТЭ становится интраоперационный контроль уровня

ПТГ, подтверждающий эффективность вмешательства, хотя его значение еще и не определено окончательно [39].

Основной проблемой исследований по сравнению результатов ПТЭ и медикаментозного лечения является формирование группы сравнения для когорты пациентов после ПТЭ [37, 40]. Поскольку набор в эту когорту происходит на протяжении длительного времени и часто в нескольких центрах, исследователи испытывают затруднения со сбором информации о контрольной группе. Анализ выживаемости иногда производили по административной, а не по клинической базе данных, и существенные характеристики пациентов и динамика значимых параметров (в том числе, уровня ПТГ) не были представлены в исследовании [38, 40–42]. В немногочисленных сравнительных исследованиях группы ПТЭ и сравнения существенно различались по возрасту, срокам лечения, коморбидности, что ограничивало ценность анализа [37, 43]. Поскольку рассчитывать на проведение рандомизированных исследований в этой области трудно по организационным и этическим причинам, особое внимание привлекают исследования с квазирандомизацией, где число проведенных ПТЭ ограничивалось административно-финансовыми барьерами [44] или разделение пациентов проходило по причине отказа от оперативного вмешательства [43, 45, 46]. В нашем исследовании сопоставление групп проводилось по значениям лабораторных маркеров МКН-ХБП, возрасту, длительности ЗПТ на момент начала исследования методом исключения из исходно большой группы сравнения наиболее отклоняющихся от группы получивших вмешательство пациентов; в результате, группы не различались по большинству параметров, включая коморбидность. Как и в большинстве других исследований [38, 40, 42–44, 46], мы получили снижение рисков летальности для пациентов с вмешательствами [11, 12]. Исходы ПТЭ в отношении биохимических параметров МКН-ХБП не отличались существенно от таковых в ряде крупных исследований; например, в японском исследовании с 4 428 сопоставленными парами ПТЭ привела 39% пациентов к уровню ПТГ в 10÷36 пг/л и 42% пациентов – к уровню 96÷208 пг/л, обеспечив 40 и 33% снижение риска, соответственно. В США среди 1165 пациентов с исходной медианой ПТГ в 1 161 пг/мл (1 139 в предшествовавший год) после ПТЭ медиана опустилась до 98 пг/мл; ¼ пациентов имела ПТГ < 28 пг/мл, а верхний квартиль составил 366 пг/мл [47]. В нашем исследовании после ПТЭ 32% пациентов переместились в диапазон <50 пг/мл, 32% – в диа-

пазон 50–150 пг/мл, еще 37% пациентов достигли целевого диапазона 150–600 пг/мл (см. рис. 2).

Метод прямого введения APBD был впервые предложен в Японии в 1995 г. [48] и получил в последующем подтверждение [49, 50] и теоретическое обоснование, состоящее в том, что высокие локальные дозы витамина D при повторных введениях индуцируют апоптоз активно секретирующих ПТГ клеток ПЩЖ желез. Как правило, МИД применялись у пациентов с уровнями ПТГ < 1000 пг/мл. Снижение уровня ПТГ в наблюдении A. Saito и соавт. [50], например, составило от 797 ± 178 до 253 ± 25 пг/мл, ни в одном случае не опустившись до уровней ниже целевых – аналогично нашим результатам (см. рис. 2). В серии из 20 наблюдений K. Shiizaki и соавт. [51] снижение уровня ПТГ составило от 1018 ± 450 до 385 ± 321 пг/мл. В большинстве работ подчеркивается значимость отбора на инъекционную терапию пациентов с умеренным увеличением размера одной-двух желез с узловой гиперплазией (линейный размер – до 1 см, объем – до 0,5 см³) [49–52]. В доступной литературе нам не встретилось демонстраций лучшей выживаемости пациентов после инъекционной терапии в сравнении с пациентами, оставшимися исключительно на консервативной коррекции ВГПТ; возможно, нам удалось продемонстрировать это отличие благодаря наибольшей группе пациентов из доступных опубликованных работ, а также детальному сопоставлению с группой сравнения.

Непосредственное сравнение двух методов инвазивных вмешательств затруднительно, в первую очередь из-за того, что различаются показания к использованию ПТЭ и МИД и, соответственно, группы пациентов по важным параметрам МКН-ХБП, хотя по коморбидности лечебные группы не различались (см. табл. 1). Избранный метод оценки размера эффекта по относительному изменению исходной величины параметра (по отношению к исходной дисперсии) позволяет сравнивать различные методы по степени достижения результата (см. рис. 1). ПТЭ как непосредственно после проведения, так и в последующий год снижала уровень ПТГ на две величины исходной дисперсии, а МИД – на одну. Следует подчеркнуть при этом, что МИД никогда не приводили к переходу пациентов в потенциально опасную зону уровня ПТГ < 50 пг/мл, тогда как после ПТЭ это происходило в 1/3 случаев (см. рис. 2). Через год в целевом диапазоне после ПТЭ оказывались 38% пациентов, а при МИД – 57%; с другой стороны, при ПТЭ только 8% оставались в диапазоне > 600 пг/мл, а при МИД – 41%, хотя даже в этой подгруппе отмечалось статистически значимое снижение ПТГ на 17%.

Размер эффекта снижения кальциемии после ПТЭ составил около одной величины дисперсии, тогда как после МИД снижения кальциемии не произошло в абсолютных, относительных и категориальных значениях. Этот же эффект снижения ПТГ примерно наполовину при неизменном уровне кальция отмечали и другие исследователи [50, 51]. Возможно, имеет значение исходно более низкий уровень кальция, чем у пациентов перед ПТЭ. В отношении фосфатемии размер эффекта был близким для обоих вмешательств, увеличение доли пациентов без гиперфосфатемии не различалось между двумя вмешательствами.

Отличительной чертой методики МИД является беспрепятственная возможность проведения повторных серий инъекций при выявлении новых узлов гиперплазии, поскольку в области предшествовавших вмешательств не развивается грубых фиброзных изменений, неизбежных при проведении ПТЭ или склерозирующих инъекций этанола в зоны выявленных желез с узловыми изменениями [53]. Считается, что последняя методика может затруднять последующее проведение ПТЭ, которая также связана с определенными рисками, помимо рисков избыточного угнетения функции ПЩЖ [54].

Методика МИД – с учетом возможных показаний к ней и распространенности соответствующих состояний среди диализной популяции – могла бы на определенной стадии прогрессирования гиперпаратиреоза стать важным компонентом коррекции МКН-ХБП. В скрининговом исследовании в популяции диализных пациентов Северо-Западного ФО России (1 594 пациента), включавшем ультразвуковое выявление увеличенных ПЩЖ, единственная увеличенная железа найдена у 17% пациентов, две железы – у 7% пациентов; уровень ПТГ в этих подгруппах составил 570 ± 404 и 667 ± 399 пг/мл, соответственно [55], близкие данные были получены при обследовании группы в 167 пациентов [56]. Среди пациентов с уровнем ПТГ в диапазоне 600–1000 пг/мл (24% всех обследованных) доля пациентов с выявленной одной или двумя увеличенными железами составила 24 и 13%, соответственно. Таким образом, в ходе сплошного скрининга были выявлены около 9%, которые могли бы рассматриваться как имеющие показания для МИД.

В настоящее время не существует общепризнанных алгоритмов коррекции выраженного ВГПТ; очевидно лишь, что в них должны входить все средства прямого воздействия на ПЩЖ, коррекция фосфатемии и кальциемии, а также дефицита витамина D с учетом всех известных эффектов [57].

Место инвазивных вмешательств зависит не только от стадии процесса [58], но и от меры доступности медикаментозной терапии с учетом распространенности вариантов МКН-ХБП в конкретном регионе [55, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местные инъекции активаторов витамина D при выявлении визуализирующими исследованиями одной или двух доступных для пункции под контролем УЗИ паращитовидных желез с признаками узловой гиперплазии (максимальный линейный размер до 1 см, расчетный объем до 0,5 см³) при умеренном повышении уровня ПТГ (600–1000 пг/мл) могут затормозить прогрессирование ВГПТ, существенно улучшив показатели МКН-ХБП и снизив риски летальности в сравнении с сохранением доступной медикаментозной терапии. Хотя пациенты с показаниями для проведения местных инъекций существенно отличаются от кандидатов на ПТЭ, размер эффекта двух вмешательств в отношении достижения целевых значений большинства лабораторных маркеров МКН-ХБП в соответствующих популяциях диализных пациентов оказывается сопоставим. Требуется отработка алгоритмов коррекции ВГПТ, включающих все меры медикаментозного и инвазивных вмешательств, что способно привести к улучшению прогноза у диализных пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2015;87(3):502-528. doi: 10.1038/ki.2014.425
2. Ермоленко ВМ, Волгина ГВ, Добронравов ВА и соавт. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2011; 13(1): 33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA et al. National recommendations on CKD-MBD. *Nephrology and Dialysis* (in Rus) 2011; 13(1):33-51]
3. Cattinelli I, Bolzoni E, Barbieri C et al. Use of Self Organizing Maps for Balanced Scorecard analysis to monitor the performance of dialysis clinic chains. *Health Care Manag Sci* 2012; 15(1): 79-90. doi: 10.1007/s10729-011-9183-6
4. Андрусов АМ, Бевзенко АЮ, Вишневский КА и др. Рекомендации российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1): 10-19 [Rekomendacii rossijskogo dializnogo obshchestva po ocenke kachestva okazaniia meditsinskoi' pomoshchi pri podgotovke k nachalu zamestitel'noi' pochechnoi' terapii i provedenii lecheniia dializny'mi metodami vzrosly'kh pacientov s KHBP V stadii. *Nephrology and Dialysis* (in Rus) 2015; 17(1): 10-19]
5. 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. doi: 10.1093/ndt/gfv050
6. Li S, Chen YW, Peng Y et al. Trends in parathyroidectomy rates in US hemodialysis patients from 1992 to 2007. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(4): 602-611. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.041
7. Akaberi S, Clyne N, Sterner G et al. Temporal trends and risk factors for parathyroidectomy in the Swedish dialysis and transplant population – a nationwide, population-based study 1991 – 2009. *BMC Nephrol* 2014; 15:75. doi: 10.1186/1471-2369-15-75
8. Lafrance JP, Cardinal H, Leblanc M. Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends. *BMC Nephrol* 2013; 14: 100. doi: 10.1186/1471-2369-14-100
9. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006;(102):S3-7
10. Герасимчук РП, Кондаков СБ, Земченков АЮ. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1):58-66. [Gerasimchuk RP, Kondakov SB, Zemchenkov AY. The correction of secondary hyperthyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. *Nephrology and Dialysis* (in Rus) 2015; 17(1):58-66]
11. Герасимчук РП, Земченков АЮ, Новокшенов КЮ и др. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2016; 18(1):40-49. [Gerasimchuk RP, Zemchenkov AY, Novokshonov KY et al. The impact of parathyroidectomy on the dynamics of CKD-MBD laboratory parameters and survival of dialysis patients in St.-Petersburg. *Nephrology and Dialysis* (in Rus) 2016; 18(1):40-49]
12. Герасимчук РП, Земченков АЮ. Влияние местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем УЗИ на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов в сравнении с продолжением медикаментозной терапии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2016; 18(2): [Gerasimchuk RP, Zemchenkov AY. Effect of guided by ultrasound direct vitamin D injections into parathyroid glands on laboratory markers and survival of patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* (in Rus) 2016; 18(2):]
13. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141(1):2-18. doi: 10.1037/a0024338
14. Kelley K, Preacher KJ. On effect size. *Psychol Methods* 2012;17(2):137-52. doi: 10.1037/a0028086.
15. Hedges LV. Distribution theory for Glass' estimator of effect size and related estimators. *J of Educational Statistics* 1981; 6 (2): 107–128. doi:10.3102/10769986006002107.
16. Hedges LV, Olkin I. Statistical Methods for Meta-Analysis. Orlando: Academic Press. 1985. ISBN 0-12-336380-2.
17. Verbitskaya EV. Meta-analysis: Problems with Russian Publications. *Int J Risk Saf Med* 2015;27 Suppl 1:S89-90. doi: 10.3233/JRS-150702
18. Grangé S, Hanoy M, Le Roy F et al. Monitoring of hemodialysis quality-of-care indicators: why is it important? *BMC Nephrol* 2013;14:109. doi: 10.1186/1471-2369-14-109
19. Klinger AS. Quality Measures for Dialysis: Time for a Balanced Scorecard. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):363-368. doi: 10.2215/CJN.06010615
20. Stivelman JC. Monitoring quality of care at dialysis facilities: a case for regulatory parsimony-and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10): 1673-1681. doi: 10.2215/CJN.01750212
21. Cunningham J, Floege J, London G et al. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *NDT Plus* 2008;1(Suppl 1):i29-i35. doi: 10.1093/ndtplus/sfm042.
22. Chertow GM, Block GA, 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):2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa1205624

23. Ballinger AE, Palmer SC, 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
24. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37(3): 239-248. doi: 10.1159/000346846
25. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, Sato T. Parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the era of calcimimetics. *Ther Apher Dial* 2008; 12 [Suppl 1]:S21-26. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00627.x
26. NICE: Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. 2007. NICE technology appraisal guidance 117; guidance.nice.org.uk/ta117
27. Brunkhorst R. Mineral and bone disorder in chronic kidney disease: Critical appraisal of pharmacotherapy. [Article in German] *Internist (Berl)* 2014; 55(3): 334-339. doi: 10.1007/s00108-014-3447-4
28. Кеттелер М, Мартин КД, Вольф М и др. Парикальцитол в сравнении с цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на гемодиализе: результаты исследования IMPACT SHPT. *Нефрология* 2012; 16(4):28-38 [Ketteler M, Martin KJ, Wolf M et al. Paricalcitol compared to cinacalcet with low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT research. *Nephrology (in Rus)* 2012; 16(4):28-38]
29. Нюйтен М, Рудакова АВ, Маршалл Т. Эффективность затрат на парикальцитол и комбинацию цинакальцета и неселективных препаратов витамина D при хронической болезни почек 5д стадии в Российской Федерации. *Нефрология* 2014; 18(6):64-70 [Nuijten M, Rudakova A, Marshall T. Health economic evaluation of paricalcitol and combination of cinacalcet with non-selective vitamin D in patients with chronic kidney disease 5d stage in Russian Federation. *Nephrology (in Rus)* 2014; 18(6):64-70]
30. Boer R, Lalla AM, Belozeroff V. Cost-effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in the United States. *J Med Econ* 2012; 15(3):509-520. doi: 10.3111/13696998.2012.664799.
31. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6):1031-1040. doi: 10.2215/CJN.07050714
32. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K et al. Effect of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(6): 1021-1030. doi: 10.2215/CJN.03270314
33. 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): 292-299. doi: 10.1007/s10157-011-0547-5
34. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K et al. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(2): 78-86.
35. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11(4):266-273
36. Chen J, Zhou QY, Wang JD. Comparison between subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: A meta-analysis. *Horm Metab Res* 2015; 47(9): 643-651. doi: 10.1055/s-0035-1554689
37. Герасимчук РП, Новокшенов КЮ, Земченков АЮ. 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]
38. 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: 400-407. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046
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):e1213. doi: 10.1097/MD.0000000000001213
40. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E. et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(12):2027-2033. doi: 10.1093/ndt/gfv334
41. Ishani A, Liu J, Wetmore JB et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(1): 90-97. doi: 10.2215/CJN.03520414
42. Komaba H, Taniguchi M, Wada A et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88(2): 350-359. doi: 10.1038/ki.2015.72
43. Lin HC, Chen CL, Lin HS et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(4): 508-515. doi: 10.1111/cen.12333
44. Goldenstein PT, Elias BM, de Freitas do Carmo LP et al. Parathyroidectomy Improves Survival In Patients with Severe Hyperparathyroidism: A Comparative Study. *PLoS One* 2013; 8(8): e68870. doi: 10.1371/journal.pone.0068870
45. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH et al. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142(5): 699-703
46. Conzo G, Perna AF, 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 Surg* 2013; 13 [Suppl 2]: S4. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S4
47. Wetmore JB, Liu J, Do TP et al. Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1):103-111. doi: 10.1093/ndt/gfv291
48. Kitaoka M, Fukagawa M, Fukuda N et al. Direct calcitriol injections into enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients with severe parathyroid hyperfunction. *Nephrol* 1995; 1(6): 563-567
49. Shiizaki K, Negi Sh, Hatamura I et al. Direct vitamin D injection induces apoptosis of parathyroid cells. *Kidney Int* 2006; Suppl 70: S12-S15.
50. Saito A, Matsumoto Y, Oyama Y et al. Effectiveness of weekly percutaneous maxacalcitol injection therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2010; 14(1):98-103. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00706.x
51. Shiizaki K, Hatamura I, Negi S et al. Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int* 2003; 64(3):992-1003.
52. Герасимчук Р, Земченков А, Кондаков С, Медведева Е. Малоинвазивный метод коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Врач* 2009; 11:15-22. [Gerasimchuk R, Zemchenkov A, Kondakov S, Medvedeva E. Miniinvasive technique in the correction of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Vrach (in Rus)* 2009; 11:15-22]
53. Полухина ЕВ, Езерский ДВ. Использование чрескожного введения этанола под контролем ультразвука в лечении вторичного гиперпаратиреоза. *Диагностическая и интервенционная радиология* 2015; 9(1):11-19 [Polukhina EV, Ezersky DV. Percutaneous ethanol injection therapy under ultrasound guidance as a treatment of secondary hyperparathyroidism *Diagnostic and Interventional Radiology (in Rus)* 2015; 9(1):11-19]
54. Ильичева ЕА, Аюшеева АВ, Синицын ВА и др. Хирургическое лечение рецидивного третичного гиперпаратиреоза, вызванного распространенным паратиреоматозом (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология и диа-*

лиз 2015; 17(1):89-99 [Surgical treatment of recurrent tertiary hyperparathyroidism caused by widespread parathyromatosis (Case report and literature review). *Nephrology and Dialysis* (in Rus) 2015; 17(1):89-99]

55. Новокшенов КЮ, Карелина ЮВ, Земченков АЮ и др. 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 KY, Karelina YV, Zemchenkov A 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]

56. Щеголев АА, Ларин АА, Когут ОБ и др. Ультразвуковой контроль за состоянием паращитовидных желез у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Хирургическая практика* 2014; 3:34-37 [Schegolev AA, Larin A A, Kogut OB. Ultrasonic monitoring of the parathyroid glands in patients with end-stage chronic renal insufficiency. *Surgical Practice* (in Rus) 2014; 3:34-37]

57. Егшатын ЛВ, Рожинская ЛЯ, Кузнецов НС, Шамхалова МШ. Плейотропные эффекты паратиреоидэктомии и агониста кальций-чувствительного рецептора цинакалцета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(2):152-157. [Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Shamkhalova MSh. Pleiotropic effects of parathyroidectomy and agonist calcium-sensitive receptor, cinacalcet. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* (in Rus) 2013; 9(2):152-157]

58. Ветчинникова ОН, Захарова НМ. Лечебная тактика при персистирующем и рецидивирующем вторичном (почечном) гиперпаратиреозе. *Клиническая нефрология* 2013; 1:53-59. [Vetchinnikova ON, Zakharova NM. Therapeutic tactics in persistent and recurrent secondary (renal) hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology* (in Rus) 2013; 1:53-59]

59. Самохвалова НА, Майстренко НА, Ромашенко ПН. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2013; 172(2):43-46. [Samohvalova NA, Maystrenko NA, Romashchenko P N. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *I.I. Grekov clinical surgery herald* (in Rus) 2013; 172(2):43-46]

Сведения об авторах:

Доц. Земченков Александр Юрьевич, кмн
Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница, отделение диализа, заведующий
Тел.: +7(921)918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru
Associate prof. Alexander Yu. Zemchenkov MD, PhD
Affiliations: Russia, 191104, Saint-Petersburg, Liteiny pr, 56, City Mariinsky hospital, department of dialysis chair.
Phone: +7(921)918-01-90 E-mail: kletk@inbox.ru

Герасимчук Роман Павлович
Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница отделение диализа, врач. Тел.: +7(921)793-73-72, E-mail: romger@rambler.ru
Roman P. Gerasimchuk MD
Affiliations: Russia, 191104, Saint-Petersburg, Liteiny pr., 56. City Mariinsky hospital; department of dialysis. Phone: +7(921)793-73-72, E-mail: romger@rambler.ru

Новокшенов Константин Юрьевич
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, врач хирург. Тел. +7(921)8455079, E-mail.: foretex@yandex.ru.
Konstantin Novokshonov MD
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center. Phone: +7(921)8455079 E-mail: foretex@yandex.ru

Карелина Юлия Валерьевна
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, врач хирург. Тел.: +7(812)6762513 E-mail: kayv@mail.ru
Julia Karelina MD
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center. Phone: +7(812)6762513, E-mail: kayv@mail.ru

Проф. Федотов Юрий Николаевич
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, директор, дмн. Тел.: +7(812)6762513, E-mail.: fedotovura@yandex.ru
Yuriy Fedotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center, director. Phone: +7(812)6762513, E-mail: fedotovura@yandex.ru

Черников Роман Анатольевич
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, кандидат медицинских наук, врач хирург. Тел.: +7(812)6762513, E-mail.: yaddd@yandex.ru
Roman. Chernikov MD PhD DMedSci
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center. Phone.: +7(812)6762513, E-mail: yaddd@yandex.ru

Проф. Слепцов Илья Валерьевич
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, дмн. Тел.: +7(812)6762513, E-mail: newsurgery@yandex.ru.
Prof. Ilya Slepcev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center. Phone.: +7(812)6762513, E-mail: newsurgery@yandex.ru

Проф. Бубнов Александр Николаевич
Россия, 198103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, руководитель центра, дмн. Тел.: +7(812)6762513, E-mail.: lnbnova@mail.ru
Prof. Aleksandr Bubnov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 198103, Saint-Petersburg, emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center Saint-Petersburg multidisciplinary center, chair. Phone: +7(812)6762513, E-mail: lnbnova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.02.2016 г.
Принята в печать: 12.05.2016 г.