

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научно-квалификационная работа по теме:

«Сравнительная оценка результатов применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в парацитовидных железах и стандартной медикаментозной терапии вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек»

**Направление подготовки:** 31.06.01 Клиническая медицина

**Шифр специальности:** 3.1.19 Эндокринология

**Исследователь:** Жулина Елизавета Михайловна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии

**Научный руководитель:** Саприна Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор факультетской терапии с курсом клинической фармакологии

Томск, 2023

## **Актуальность**

На данный момент хроническая болезнь почек остается актуальной общемедицинской проблемой. Помимо классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у диализных пациентов существуют нарушения метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена. Существование данных факторов представляет двойную угрозу для продолжительности жизни пациентов с хронической болезнью почек, а также существенно снижает качество жизни этой группы пациентов. Уже на ранних стадиях заболевания начинается развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), ключевыми маркерами которого являются тенденция к гиперфосфатемии, гипокальциемии и ответное повышение уровня паратгормона. Неэффективность современных терапевтических методов лечения вторичного гиперпаратиреоза составляет 5-15 % после 10-15 лет терапии и возрастает до 20% после 16-20 лет. При отсутствии эффекта от консервативных методов коррекции проводят хирургическое лечение, которое в свою очередь несет риск осложнений и смертности.

В современной литературе существуют данные о применении местных инъекций витамина D в паращитовидные железы при умеренном повышении уровня паратгормона (600-1000 пг/мл). Что показывает наибольшую эффективность лечения ВГПТ и меньших рисках осложнений, замедляя прогрессирование ВГПТ и улучшая показатели МКН-ХБП в сравнении с традиционной консервативной терапией. Изучение способов контроля ВГПТ у пациентов с ХБП при меньшем уровне паратгормона (300-600 пг/мл) представляет большой интерес.

### **Цель исследования.**

Определить оптимальный метод коррекции, контроля и лечения ВГПТ у пациентов с ХБП при уровне ПТГ 300-600 пг/мл.

### **Задачи исследования.**

1. Определить структуру заболеваемости пациентов Томской области ХБП и ее осложнений.
2. Оценить возможность проведения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ при уровне паратгормона 300-600 пг/мл с целью замедления прогрессирования ВГПТ у пациентов с ХБП.
3. Изучить влияние местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ на динамику лабораторных показателей в сравнении с продолжением медикаментозной терапии ВГПТ.

### **Научная новизна.**

Впервые будет проведен сравнительный анализ консервативного лечения начальных стадий ВГПТ и применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D у пациентов с ХБП при уровне ПТГ 300-600 пг/мл. Планируется впервые изучить динамику лабораторных показателей после местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ у пациентов с ХБП при уровне ПТГ 300-600 пг/мл.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Пациентам с ХБП с целью контроля течения ВГПТ и его осложнений рекомендуется раннее лечение местными инъекциями активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ под контролем УЗИ в совокупности с проводимой лекарственной терапией ВГПТ при уровне ПТГ 300-600 пг/мл.

### **Методология и методы исследования.**

Для данного диссертационного исследования методологическая база основывалась на принципах надлежащей клинической практики применительно к внутренним болезням (эндокринологии, нефрологии, кардиологии). Для получения необходимой научной информации применялись основные клинические, лабораторные, инструментальные, а также общенаучные методы, выполнялись сопоставление и анализ полученных результатов.

Объектом исследования являлись пациенты, страдающие ХБП с уровнем ПТГ 300-600 пг/мл. Предметом исследования являлись различия в результатах консервативной терапии ВГПТ и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

### **Результаты исследования.**

По данным ретроспективного анализа пациентов 18-90 лет высокая частота развития осложнений при ХБП наблюдается во всех возрастных группах. Среди этиологических причин развития ХБП во всех возрастных группах значительно преобладают гломерулонефрит, сахарный диабет. Средний возраст диализных пациентов составляет 60 лет в Томской области и 56 лет в России, что сравнительно ниже, чем в Европейских странах и США. С увеличением возраста пациентов с ХБП разной этиологии

регистрируется прогрессивное увеличение частоты ВГПТ, что ассоциировано с увеличением заболеваемости ССО и летальности пациентов.

Причиной смерти в первой возрастной категории стал сепсис. Во второй группе смертельных исходов выявлено 2 случая (5,4%) по причине ССО и сепсиса. В группе пациентов 60-74 летальный исход составил 31,1%, пациенты погибали от полиорганной недостаточности, с преобладанием сердечно-сосудистой (8 случаев), отека мозга (2 случая), дыхательной недостаточности (2 случая), почечной недостаточности (2 случая). В четвертой группе оказалось наибольшее количество развития ВГПТ (76,9%) и ССО (92,3%), нарушения водно-электролитного баланса – 84,6% и летальных исходов (46,1%), Пациенты погибали от сердечно-сосудистых осложнений – 4 случая, отека мозга – 1 случай, почечной недостаточности – 1 случай.

После выполнения местных инъекций в исследуемой группе под УЗ-контролем в паращитовидные железы активатора рецепторов витамина D выявлено стойкое значимое снижение уровня паратгормона на 15,3% через 3 месяца, на 65,8% через 6 месяцев от исходного уровня. В то время как в контрольной группе за время наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение паратгормона на 60,9% от исходного уровня за 6 месяцев.

В контрольной группе отмечался прирост уровня фосфатов в крови за 6 месяцев с 1,41 до 1,6, в то время как в исследуемой группе данный показатель изменялся статистически не значимо.

В группе пациентов, которым проведен курс местных инъекций парикальцитола в паращитовидные железы также отмечалось статистически значимое снижение уровня щелочной фосфатазы за 6 месяцев наблюдения.

Среди лабораторных показателей, таких как уровень ионизирующего кальция в крови, альбумина, альбумин-связующего кальция, статистически значимых различий не наблюдалось за весь период наблюдения в обеих группах пациентов.

Маркер резорбции костной ткани b-CrossLaps и фактора роста фибробластов-23 оставались значительно выше нормы за весь период наблюдения, однако статистически значимо изменялись в обеих группах. Так, в группе контроля медиана уровня b-CrossLaps поднялась за 6 месяцев с 1,155 до 2 нг/мл ( $p < 0.05$ ), уровня FGF23 с 14,75 до 20 пмоль/л ( $p < 0.05$ ). В исследуемой группе наблюдалось противоположное: снижение медианы уровня b-CrossLaps поднялась за 6 месяцев с 1,985 до 1,145 нг/мл ( $p < 0.05$ ), уровня FGF23 с 18,15 до 7,2 пмоль/л ( $p < 0.05$ ).

При анализе наличия корреляции между изучаемыми лабораторными показателями отмечалось наличие прямых и обратных связей (Таб.5, Рис. 14-20).

Среди них в первой группе статистически значимыми оказались:

1. Прямая корреляционная связь:

паратгормон - альбумин крови

паратгормон - фосфор

паратгормон - щелочная фосфатаза

паратгормон - креатинин

паратгормон - b-CrossLaps

паратгормон - FGF23

ионизирующий кальций - альбумин крови

ионизирующий кальций - альбумин-скорректированный кальций

фосфор - креатинин

щелочная фосфатаза - креатинин

щелочная фосфатаза - FGF23

креатинин - FGF23

креатинин - b-CrossLaps

b-CrossLaps - FGF23

2. Обратная корреляционная связь:

паратгормон - альбумин-скорректированный кальций

ионизирующий кальций - креатинин

альбумин крови - креатинин

Во второй группе статистически значимыми оказались:

1. Прямая корреляционная связь:

ионизирующий кальций - альбумин-скорректированный кальций

ионизирующий кальций - b-CrossLaps

альбумин-скорректированный кальций - b-CrossLaps

фосфор – креатинин

b-CrossLaps - FGF23

По данным анализа по Каплан-Мейеру отмечается расхождение кривых выживаемости за время наблюдения (6 месяцев) в пользу группы местных инъекций. Однако статистически значимых различий в отклонениях кривых не обнаружено ( $p=0,072$ ).

**Заключение.**

Установлена связь между увеличением возраста пациентов с ХБП разной этиологии и прогрессивным увеличением частоты ВГПТ, что ассоциировано с увеличением

заболеваемости ССО и летальности пациентов. ВГПТ можно считать также возраст-ассоциированным заболеванием, что требует более пристального внимания и коррекции у пациентов старшей возрастной группы.

Выполнение курсов местных инъекций активатора рецептора витамина D у пациентов с ХБП при визуализации паращитовидных желез с расчетным объемом менее 0,5 см<sup>3</sup> приводило к улучшению контроля лабораторных показателей минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. Местные инъекции в сравнении с продолжением терапии в сопоставленной группе пациентов с умеренным резистентным ВГПТ обеспечили лучший контроль ПТГ.

### **Выводы.**

1. ВГПТ можно считать возраст-ассоциированным заболеванием, что требует более пристального внимания и коррекции у пациентов старшей возрастной группы с ХБП.

2. После выполнения местных инъекций в исследуемой группе под УЗ-контролем в паращитовидные железы активатора рецепторов витамина D выявлено стойкое значимое снижение уровня паратгормона на 15,3% через 3 месяца, на 65,8% через 6 месяцев от исходного уровня. Маркер резорбции костной ткани b-CrossLaps и фактора роста фибробластов-23 остаются значительно выше нормы за весь период наблюдения в обеих группах наблюдения, однако статистически значимо снижаются после проведения местных инъекций: снижение медианы уровня b-CrossLaps за 6 месяцев с 1,985 до 1,145 нг/мл ( $p < 0.05$ ), уровня FGF23 с 18,15 до 7,2 пмоль/л ( $p < 0.05$ ).

3. Выявленные выраженные корреляционные связи изменения лабораторных показателей в динамике свидетельствуют о том, что выполнение местных инъекций активаторов рецептора витамина D в паращитовидные железы является оптимальным методом коррекции, контроля и лечения ВГПТ у пациентов с ХБП при уровне ПТГ 300-600 пг/мл.

### **Список использованной литературы:**

1. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. Нефрология. 2017;21(4):30-39.

2. Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27 (3):394–401

3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Диагностика и лечение пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и почечной недостаточностью возможности применения парикальцитола // МС. 2017. №20.
4. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, et.al. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6: 162-169.
5. Ефремова О.А., Маликова А.А., Камышникова Л.А., Болховитина О.А. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек // Актуальные проблемы медицины. 2015. №22 (219).
6. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). *Нефрология и диализ* 2014; 16(1): 11-127
7. Новокшенов Константин Юрьевич, Карелина Юлия, Земченков Александр Юрьевич, Герасимчук Роман Павлович, Федотов Юрий Николаевич, Придвижкина Татьяна Сергеевна, Черников Роман Анатольевич, Слепцов Илья Валерьевич, Кислый Павел Николаевич, Тимофеева Наталья Игоревна, Чинчук Игорь Константинович, Успенская Анна Алексеевна, Семенов Арсений Андреевич, Макарьин Виктор Алексеевич, Федоров Елисей Александрович, Малюгов Юрий Николаевич, Бубнов Александр Николаевич Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа // *Нефрология*. 2016. №1.
8. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В. 2013. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью.
9. Sprague, S.M. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism / S.M. Sprague, F. Llach, M. Amdahl, C. Taccetta, D. Battle // *Kidney Int.* - 2003. - Vol.63, №4 - P. 1483-90
10. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J; ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1327-39.
11. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM,

Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.

12. Yatsuka H., Tominaga Y. Regulatory Subunit in Nodular Hyperplasia of Parathyroid in Patients with Chronic Renal Failure // Materials from conference of endocrinologist. Honkong.—2006.—P. 39.

13. Kooienga, L. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD / L. Kooienga, L. Fried, R. Scragg, J. Kendrick, G. Smits, M. Chonchol // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2009. – Vol.53. – P. 408-16.

14. Kovesdy, C.P. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial / C.P. Kovesdy, J.L. Lu, S.M. Malakauskas, D.L. Andress, K. Kalantar-Zadeh, S. Ahmadzadeh // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2012. – Vol.59. – P. 58-66.

15. Sprague, S.M. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism / S.M. Sprague, F. Llach, M. Amdahl, C. Taccetta, D. Batlle // *Kidney Int.* – 2003. – Vol.63, №4 – P. 1483-90.

16. Ballinger, A.E. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients / A.E. Ballinger, S.C. Palmer, I. Nistor, J.C. Craig, G.F. Strippoli // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – №12. - CD006254.

17. Самохвалова Н.А., Романчишен А. Ф., Герасимчук Р. П., Гринев К. М., Земченков А. Ю. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение // *Вестн. хир.* 2007. №5.

18. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. акад. РАН и РАМН, проф. Дедова И. И.; акад. РАМН, проф. Мельниченко Г. А. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Литтерра, 2013. - 1024 с.

19. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(113):1–130

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

21. Onoda, N. New clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients / Onoda N, Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Akizawa T, Koiwa F, Kakuta T, Kurokawa K; Japanese Society for Parathyroid Intervention // *NDT Plus.* - 2008. - Vol.1 (Suppl 3) - P. 26-28.

22. Ермоленко ВМ, Волгина ГВ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2011; 13(1):33-51

26. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Drüeke TB. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1992 Oct;3(4):1008-17.

27. Егшатын Л. В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом // Междунар. эндокрин. журн. 2012. № 3.С. 25–34.

28. Christopher Thiam Seong Lim, Thevandra Kalaiselvam, Normayah Kitan, Bak Leong Goh, Clinical course after parathyroidectomy in adults with end-stage renal disease on maintenance dialysis, Clinical Kidney Journal, Volume 11, Issue 2, April 2018, Pages 265–269

29. Fumihiko Koiwa, Takatoshi Kakuta, Reika Tanaka et al. Nephrology Dialysis Transplantation. — 2007. — Vol. 22, № 2.

30. Одинцов В.А., Клемушина Т.В. Этаноловая деструкция паращитовидных желез при послеоперационном рецидиве вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии. Материалы международного научного симпозиума. — СПб., 2008. — С. 76-79.

31. Земченков Александр Юрьевич, Герасимчук Роман Павлович, Новокшенов Константин Юрьевич, Карелина Юлия Валерьевна, Федотов Юрий Николаевич, Черников Роман Анатольевич, Слепцов Илья Валерьевич, Семенов А.А., Бубнов Александр Николаевич Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина d в паращитовидные железы // Нефрология. 2016. №4.