

УДК 616.447.085.032:616.61-002.2-06
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-14-24>

Влияние местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на уровень паратгормона, сосудистую кальцификацию и минеральную плотность костной ткани у пациентов с хронической болезнью почек

Жулина Е.М., Брыкун М.В., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н., Цхай В.Ф., Комкова Т.Б.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на костный обмен у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) при умеренном повышении уровня паратгормона (ПТГ) (300–600 пг/мл).

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ с концентрацией паратгормона 300–600 пг/мл. Все пациенты до начала исследования получали стандартное медикаментозное лечение, включающее коррекцию гиперфосфатемии, гипокальциемии и нарушения кальциево-фосфорного обмена. В основную группу ($n = 14$) вошли пациенты, которым было технически возможно проведение инъекций парикальцитола под ультразвуковым контролем в околощитовидные железы. Оценивались динамика уровня ПТГ, кальцификация сосудов, минеральная плотность костной ткани, уровни ПТГ, b-CrossLaps и FGF23.

Результаты. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что остеопороз и сосудистая кальцификация достоверно связаны с возрастом, уровнем ПТГ, длительностью диализа, индексом коморбидности, b-CrossLaps и FGF23. Пороговые значения возраста пациента и ПТГ составили 33 года и 301 пг/мл для развития остеопороза и 29 лет и 301 пг/мл – для сосудистой кальцификации. Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между FGF23 и продолжительностью диализной терапии, b-CrossLaps и уровнем ПТГ, а также между FGF23 и b-CrossLaps. Индекс коморбидности также увеличивался с возрастом и уровнем ПТГ. Через 3 и 6 мес лечения уровень ПТГ значительно снизился, а объем околощитовидных желез остался без изменений. После инъекций не наблюдалось серьезных осложнений, а кратковременная местная болезненность отмечалась только у 8 (57%) пациентов.

Заключение. Инъекции парикальцитола в околощитовидные железы под ультразвуковым контролем способствуют снижению уровня ПТГ, улучшению показателей ремоделирования костной ткани и создают предпосылки для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, что требует дальнейшего изучения в рамках более масштабных исследований.

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Конкурс научных проектов молодых ученых ФГБОУ ВО СибГМУ (№ НИОКТР 21-22-07-03-42).

Для цитирования: Жулина Е.М., Брыкун М.В., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н., Цхай В.Ф., Комкова Т.Б. Влияние местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на уровень паратгормона, сосудистую кальцификацию и минеральную плотность костной ткани у пациентов с хронической болезнью почек. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-14-24>.

The effect of local injections of paricalcitol into the parathyroid glands on parathyroid hormone levels, vascular calcification, and bone mineral density in patients with chronic kidney disease

Zhulina E.M., Brykun M.V., Saprina T.V., Vorojcova I.N., Tskhay V.F., Komkova T.B.

¹ Siberian State Medical University (SibSMU)

² Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effects of local paricalcitol injections into the parathyroid glands on bone turnover in patients with chronic kidney disease (CKD) and secondary hyperparathyroidism (SHPT) with moderately elevated parathyroid hormone (PTH) levels (300–600 pg/mL).

Materials and methods. The study included 48 patients with end-stage CKD and SHPT with PTH levels of 300–600 pg/mL. All patients received standard medical therapy before the study, including correction of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and disorders of calcium-phosphorus metabolism. The main group ($n = 14$) comprised patients for whom ultrasound-guided paricalcitol injections into the parathyroid glands were technically feasible. The dynamics of PTH levels, vascular calcification, bone mineral density (BMD), and levels of PTH, b-CrossLaps, and FGF23 were assessed.

Results. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that osteoporosis and vascular calcification were significantly associated with age, PTH levels, dialysis duration, comorbidity index, b-CrossLaps, and FGF23. Threshold values for age and PTH were 33 years and 301 pg/mL for the development of osteoporosis and 29 years and 301 pg/mL for vascular calcification. Correlation analysis revealed a statistically significant relationship between FGF23 and dialysis duration, b-CrossLaps and PTH levels, as well as between FGF23 and b-CrossLaps. The comorbidity index also increased with age and PTH levels. After 3 and 6 months of treatment, PTH levels significantly decreased, while the volume of the parathyroid glands remained unchanged. No serious complications were observed after the injections, and transient local pain was reported in only 8 (57%) patients.

Conclusion. Ultrasound-guided paricalcitol injections into the parathyroid glands contribute to reducing PTH levels, improving bone remodeling parameters, and creating conditions for preventing cardiovascular complications. These findings require further investigation in larger-scale studies.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, mineral and bone disorders, paricalcitol, local injections

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with the support of the contest of scientific projects conducted by young scientists of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SibSMU) (No. NIOKTR 21-22-07-03-42).

For citation: Zhulina E.M., Brykun M.V., Saprina T.V., Vorojcova I.N., Tskhay V.F., Komkova T.B. The effect of local injections of paricalcitol into the parathyroid glands on parathyroid hormone levels, vascular calcification, and bone mineral density in patients with chronic kidney disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-14-24>.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) включает ряд аспектов, связанных с действием паратгормона (ПТГ), уровнем кальция (Ca), фосфора (P), фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и биомаркера костной резорбции β -CrossLaps. Они влияют на обмен минералов, активность остеокластов и остеобластов, а также качество костной ткани [1, 2]. Паратгормон при ХБП вырабатывается главными

клетками околощитовидных желез (ОЩЖ) в ответ на гипокальциемию и гиперфосфатемию. Он стимулирует резорбцию кости, что приводит к повышению уровня кальция и фосфора в крови. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) наблюдается значительное снижение клиренса фосфора, что приводит к его задержке в организме.

Фосфатные ионы образуют комплексы с кальцием, что снижает концентрацию ионизированного кальция в крови. Это, в свою очередь, активирует кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) на клетках

ОЩЖ, что стимулирует секрецию ПТГ и приводит к гиперкальциемии как компенсаторной реакции организма. Снижение ионизированного кальция нарушает синтез кальцитриола из витамина D₃, что снижает всасывание кальция в кишечнике и способствует метастатической кальцификации. Кроме того, фосфор непосредственно стимулирует секрецию ПТГ и гиперплазию клеток околощитовидных желез, а также вызывает дисфункцию рецепторов кальцитриола, что приводит к развитию резистентности к этому гормону. Гиперфосфатемия также способствует снижению числа CaSR, что нарушает способность кальция стимулировать синтез кальцитриола в почках [3].

Также фосфор стимулирует производство фактора роста FGF23, что приводит к ингибированию активности 1-альфа-гидроксилазы и снижению уровня активной формы витамина D. Регуляция рецепторов витамина D в ОЩЖ ухудшается, что приводит к резистентности к витамину D. FGF23 воздействует на продукцию и регуляцию ПТГ, активность остеокластов и остеобластов, а также ремоделирование костной ткани. Маркер костной резорбции β -CrossLaps отражает активность остеокластов и разрушение костной ткани. В контексте вторичного гиперпаратиреоза повышенные уровни β -CrossLaps связаны с резорбцией костей и ухудшением их качества [4–8]. Почечная остеодистрофия является причиной серьезных заболеваний, включая переломы, и ухудшения качества жизни [8, 9]. По сравнению с общей популяцией риск переломов среди пациентов с ХБП неуклонно возрастает по мере прогрессирования заболевания почек [10, 11].

Внекостная кальцификация, особенно сердечно-сосудистая кальцификация, предсказывает последующую сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [12].

В наши дни сосудистая кальцификация рассматривается как активно регулируемый и клеточно-опосредованный процесс [13], важным аспектом которого является дисбаланс между промоторами и ингибиторами кальцификации. При ХБП индукторы кальцификации, такие как гиперфосфатемия, гиперкальциемия, окислительный стресс, воспалительные цитокины и уремические токсины, возрастают, тогда как ингибиторы кальцификации, включая фетуин-А, альбумин и ионизированный магний, уменьшаются. Более того, при ХБП нарушается также функция витамин К-зависимых белков, препятствующих кальцификации [14]. В процессе кальцификации участвуют гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, эндотелиальные клетки и интерстициальные клетки сосудов [13, 15]. Остеобластоподобные клетки в сосудистом русле и сердечных клапанах синтезируют

и секретируют связанные с костями белки, включая остеокальцин, остеокальцин и коллаген, которые в совокупности ускоряют кальцификацию внеклеточного матрикса [14].

Ряд исследований продемонстрировал, что остеопороз является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Артериальная кальцификация и остеопороз часто наблюдаются у одних и тех же лиц и прогрессируют параллельно у пациентов с хроническими и терминальными заболеваниями почек. Связи между костными и артериальными аномалиями предполагают прямое или косвенное влияние костных клеток и метаболизма на артериальную систему. Понимание этих связей имеет стратегическое значение для разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на улучшение исходов у пациентов с ХБП [17].

Данные исследования диализных пациентов с уровнем паратгормона 300–600 пг/мл, получавших лечение цинакальцетом и аналогами витамина D, показали более низкий риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений при более раннем лечении ВГПТ. Этот эффект отмечается при достижении более низких целевых значений паратгормона по сравнению с более высокими [18].

Более высокая концентрация ПТГ имеет прямую корреляцию с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Недавние исследования показывают, что повышение уровня ПТГ до начала диализа предсказывает более высокий уровень ПТГ через 9–12 мес [20]. Нелеченый ВГПТ приводит к прогрессивному повышению уровня ПТГ [21, 22], а гиперплазия околощитовидной железы с прогрессирующим ВГПТ из-за отсроченного лечения сопровождается прогрессирующим снижением чувствительности к регуляции кальция и витамина D и последующим риском резистентности к лечению на более поздних стадиях заболевания [23].

Следовательно, остается актуальным поиск метода раннего и стойкого контроля вторичного гиперпаратиреоза, который не только обеспечивал бы безопасность, но и гарантировал длительное эффективное воздействие на систему, минимизируя зависимость от приверженности пациентов к лечению [22]. Такой подход может существенно улучшить отдаленные результаты для костной ткани и сердечно-сосудистых исходов.

Цель исследования – изучить влияние местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на показатели костного ремоделирования у пациентов с ХБП и ВГПТ при уровне паратгормона 300–600 пг/мл.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая выборка включала 48 пациентов с ВГПТ при ХБП терминальных стадий. Все пациенты находились на заместительной почечной терапии и получали консервативное медикаментозное лечение ВГПТ до начала исследования, которая включала коррекцию гиперфосфатемии (севеламер, суточная доза 2 400 мг, получали 41% пациентов в группе сравнения, в основной группе – 50%, $p > 0,05$); прием кальцимитетиков (цинакальцет, суточная доза 30 мг, был назначен всем пациентам обеих групп); регуляторы кальциево-фосфорного обмена (альфа-кальцидол, 0,25–1 мкг 3 раза/нед; парикальцитол, 5 мкг 3 раза/нед; назначены всем пациентам обеих групп); коррекцию гипокальциемии (кальция карбонат, суточные дозы 4,0–6,0 г, в основной группе получали 28,5% пациентов, в группе сравнения – 17,6%).

Различие в частоте приема кальция между группами может быть обусловлено индивидуальными особенностями пациентов, включая уровень гипокальциемии и реакцию на проводимую терапию. В группе с более выраженной гипокальциемией требовалась большая коррекция с использованием содержащих кальций препаратов. Также важно учитывать, что комбинированная терапия, включающая кальцимитетики и витамины D, может уменьшать потребность в добавках кальция. Эти различия могут отражать как клинические особенности пациентов, так и вариативность в подходах к назначению препаратов.

Стоит отметить низкую приверженность пациентов к назначенному лечению. Так, в основной группе доля пациентов, принимающих цинакальцет по назначению врача, составила 64,2%, в группе сравнения – 67,6%. Активаторы рецепторов витамина D в основной группе принимали 12 пациентов, в группе сравнения – 30. Пациенты с ХБП, как правило, испытывают определенную апатию и усталость от длительного приема медикаментов, что приводит к отказу от лечения, несмотря на наличие препаратов на руках. Это также может быть связано с возможными побочными эффектами препаратов, такими как диспепсия, тошнота или неприятные ощущения, что также снижает желание пациентов продолжать лечение. Для некоторых пациентов высокая стоимость препаратов или ограниченный доступ к медикаментам также могут сыграть роль в низкой приверженности терапии.

Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI) [24] был использован для оценки прогноза пациентов и влияния степени ко-

морбидности на клинические исходы. Применение данного индекса позволило объективно оценить степень риска, связанную с наличием сопутствующих заболеваний, и обеспечить сравнимость результатов между группами.

Критерии включения: терминальная стадия ХБП, диагностированный ВГПТ, концентрация ПТГ в крови 300–600 пг/мл, верифицированные околощитовидные железы по данным сцинтиграфии, совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией.

Критерии невключения: планируемое или перенесенное оперативное вмешательство на органах шеи, хирургическое лечение ВГПТ в анамнезе, онкологические заболевания, беременность, тяжелое соматическое состояние.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от результатов ультразвукового исследования (УЗИ) околощитовидных желез (SonoScape, S35, КНР, В-режим). Основную группу составили пациенты ($n = 14$), у которых после проведения исследования выявлена возможность проведения инъекций в околощитовидные железы. В группу сравнения вошли пациенты ($n = 34$), у которых были выявлены одна или несколько технических сложностей в проведении данной процедуры: околощитовидные железы не визуализировались по данным УЗИ, либо располагались атипично, либо визуализировался обильный кровоток с риском возникновения кровотечения при проведении пункции.

В основной группе пациентам были проведены инъекции препарата «Парикальцитол» (5 мкг/мл) в околощитовидные железы под контролем УЗИ в дозировке до 0,5 мл. Объем вводимого препарата определялся в зависимости от исходного размера железы (1/3 от ее объема). В данной группе каждый пациент был пунктирован дважды, с интервалом в 1 сут между инъекциями. В группе сравнения все пациенты продолжали получать стандартное консервативное лечение ВГПТ.

С помощью эхокардиографии была оценена кальцификация сосудов в виде наличия линейных кальциатов, а также клапанная кальцификация.

Анализ крови включал исследование следующих показателей:

– интактный паратгормон, определялся методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Диапазон определения: 1,2–5 000 пг/мл; референсные значения: 15–65 пг/мл;

– b-CrossLaps, определялся с помощью реактивного набора Serum CrossLaps методом иммуноферментного анализа (BioMedica, Сербия). Диапазон

измерения: 0,020–2,494 нг/мл, аналитическая чувствительность: 0,020 нг/мл;

– FGF23, определялся с помощью реактивного набора FGF23 (C-terminal) методом иммуноферментного анализа (BioMedica, Сербия). Диапазон измерения: 0,1–20 пмоль/л, аналитическая чувствительность: 0,08 пмоль/л.

Исследование по определению минеральной плотности костной ткани проведено методом денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра с помощью компьютерного томографа (General Electric Optima CT660-128, США).

Верификацию околощитовидных желез проводили по данным скинтиграфии, совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (система Symbia Intevo Bold, Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения Statistica (v. 13.5.0.17, TIBCO Software Inc.) и IBM SPSS Statistics (v. 30.0.0, IBM Corp.). Данные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка. Ни один из изучаемых параметров не имел нормального распределения, поэтому для анализа использовались методы непараметрической статистики. Описательные данные представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для всех статистических методов проверялась соответствующая нулевая гипотеза. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым, что свидетельствовало об отклонении нулевой гипотезы. Для проверки различий между группами использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis, Analysis of Variance, ANOVA) с апостериорным тестом Данна для множественных сравнений.

Факторы риска остеопороза и сосудистой кальцификации оценивались с помощью бинарного логистического регрессионного анализа. Однофакторный логистический регрессионный анализ проводился на первом этапе с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для оценки влияния отдельных факторов на вероятность развития остеопороза и сосудистой кальцификации. Переменные с уровнем значимости $p < 0,05$ были включены в многомерную модель бинарной логистической регрессии для оценки их независимого вклада в развитие остеопороза и сосудистой кальцификации. Отбор предикторов в многомерной модели осуществлялся методом пошагового исключения (backward selection).

Для оценки диагностической ценности предикторов развития остеопороза и сосудистой кальцификации использовался ROC-анализ (Receiver Operating

Characteristic) с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC, Area Under the Curve). Критерий Юдена J применялся для определения оптимального порогового значения каждого параметра. Значения более 0,7 интерпретировались как хорошая предсказательная способность, более 0,8 – как очень хорошая.

Для выявления взаимосвязей между количественными переменными при анализе сывороточных маркеров использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения лабораторных показателей между группами пациентов и проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между двумя независимыми выборками использовался U -критерий Манна – Уитни. Для оценки показателей в динамике и различий между ними, а также для проверки нулевой гипотезы о равенстве медиан в динамических изменениях внутри группы использовался непараметрический критерий Фридмана (Friedman ANOVA) [25] с последующим апостериорным сравнением методом парных ранговых тестов Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп исследования

В данном исследовании участвовали 48 пациентов. В основной группе ($n = 14$) медиана возраста пациентов составила 59 (49;65) лет, 71,4% – мужчины. Все пациенты получали заместительную почечную терапию с помощью гемодиализа. Медиана продолжительности диализа составила 60 (27;96) мес. Медианный уровень исходного уровня ПТГ составил 504 (489;601) пг/мл. Остеопороз имелся у 64,3% (9) пациентов, кальцификация сосудов – у 64,3% (9) пациентов.

В группе сравнения ($n = 34$) медиана возраста пациентов составила 56 (43;68) лет, 44,1% – мужчины. Все пациенты получали заместительную почечную терапию с помощью гемодиализа. Медиана продолжительности диализа составила 36 (12;69) мес. Медианный уровень исходного уровня ПТГ составил 365 (320;425) пг/мл. Остеопороз имелся у 85,2% (29) пациентов, кальцификация сосудов – у 58,8% (20) пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Демографические и лабораторные показатели обеих групп			
Показатель	Основная группа, $n = 14$	Группа сравнения, $n = 34$	p
Возраст, лет, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	59 (49;65)	56 (43;68)	0,83
Мужчины, %	71,4	44,1	
Продолжительность диализа, мес, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	60 (27;96)	36 (12;69)	0,21
Уровень ПТГ, пг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	504 (489;601)	365 (320;425)	0,17

Окончание табл. 1

Показатель	Основная группа, $n = 14$	Группа сравнения, $n = 34$	p
Уровень b-CrossLaps, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	1,1 (0,9;2,2)	1,9 (1,1;2,5)	0,19
Уровень FGF 23, пмоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	14,8 (5;18)	18,1 (5;20)	0,50
Наличие остеопороза, %	64,3	85,2	0,83
Наличие сосудистой кальцификации, %	64,3	58,8	0,78
Объем околощитовидных желез, мм ³ , $Me (Q_{25}; Q_{75})$	16 (15,2;16,5)	15,5 (15,2;15,9)	0,23

Факторы, ассоциированные с остеопорозом и сосудистой кальцификацией

По данным многомерного бинарного логистического регрессионного анализа, остеопороз достоверно положительно связан с возрастом, уровнем ПТГ, длительностью диализной терапии, индексом коморбидности, b-CrossLaps, FGF23. Более значимым фактором определялся индекс коморбидности. Сосудистая кальцификация была также достоверно положительно, однако более слабо связана с факторами (табл. 2).

Таблица 2

Связь остеопороза и сосудистой кальцификации с демографическими данными и биохимическими переменными, определенными с помощью многомерного логистического регрессионного анализа (бинарного)						
Показатель	Остеопороз			Кальцификация сосудов		
	p	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ
Возраст, лет	0,00	5,84	1,7–6,2	0,02	1,05	0,97–1,12
Длительность диализа, мес	0,00	1,63	1,05–1,89	0,01	1,01	0,99–1,03
ПТГ, пг/мл	0,01	1,01	1,01–1,30	0,03	1,37	0,78–2,41

Окончание табл. 2

Показатель	Остеопороз			Кальцификация сосудов		
	p	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ
Индекс коморбидности	0,00	2,50	1,80–3,20	0,02	1,00	0,99–1,00
b-CrossLaps, нг/мл	0,01	1,30	1,10–1,50	0,01	2,11	0,80–5,67
FGF23, пмоль/л	0,01	1,25	1,10–1,40	0,03	1,01	0,91–1,12

По данным ROC-анализа, для остеопороза важными предсказательными факторами являются возраст ≥ 33 года (чувствительность 88%, специфичность 70%; AUC = 0,88; $p = 0,00$), длительность диализа ≥ 12 мес (чувствительность 84%, специфичность 78%; AUC = 0,84; $p = 0,00$), индекс коморбидности ≥ 3 (чувствительность 92%, специфичность 89%; AUC = 0,92; $p = 0,00$) и FGF23 $\geq 0,78$ пмоль/л (чувствительность 73%, специфичность 75%; AUC = 0,73; $p = 0,01$). Наименее эффективными являются ПТГ ≥ 301 пг/мл (чувствительность 62%, специфичность 71%; AUC = 0,62; $p = 0,01$), b-CrossLaps $\geq 0,52$ нг/мл (чувствительность 66%, специфичность 64%; AUC = 0,66; $p = 0,01$).

Для кальцификации сосудов наибольшее значение имел индекс коморбидности ≥ 3 (чувствительность 71%, специфичность 60%; AUC = 0,71; $p = 0,01$), возраст ≥ 29 лет (чувствительность 68%, специфичность 61%; AUC = 0,71; $p = 0,01$), длительность диализа ≥ 5 месяцев (чувствительность 64%, специфичность 55%; AUC = 0,64; $p = 0,04$) и b-CrossLaps $\geq 0,19$ нг/мл (чувствительность 60%, специфичность 55%; AUC = 0,60; $p = 0,04$). Такие факторы, как FGF23 $\geq 0,92$ пмоль/л (чувствительность 54%, специфичность 61%; AUC = 0,54; $p = 0,01$), ПТГ ≥ 301 пг/мл (чувствительность 58%, специфичность 65%; AUC = 0,58; $p = 0,01$), имели меньшее значение (табл. 3).

Таблица 3

Связь остеопороза и сосудистой кальцификации с демографическими данными и биохимическими переменными по данным ROC-анализа						
Показатель	Остеопороз			Кальцификация сосудов		
	p	AUC	Пороговые значения	p	AUC	Пороговые значения
Возраст, лет	0,00	0,88	33	0,01	0,71	29
Длительность диализа, месяцы	0,00	0,84	12	0,04	0,64	5
ПТГ, пг/мл	0,01	0,62	301	0,01	0,58	301
Индекс коморбидности	0,00	0,92	3	0,01	0,71	3
b-CrossLaps, нг/мл	0,01	0,66	0,52	0,04	0,60	0,19
FGF23, пмоль/л	0,01	0,73	0,78	0,01	0,54	0,92

Анализ сывороточных маркеров

Результаты одномерного корреляционного анализа между маркерами костного обмена и демографическими переменными показали прямую статистически

значимую корреляцию между FGF23 и длительностью диализа, b-CrossLaps и концентрацией ПТГ, а также FGF23 и b-CrossLaps. Индекс коморбидности Charlson также был связан с возрастом, уровень ПТГ усугублял индекс коморбидности (табл. 4).

Таблица 4

Одномерные корреляции между маркерами костного обмена и характеристиками пациентов с ВГПТ						
Показатель	Возраст, лет	Длительность диализа, мес	ПТГ, пг/мл	Индекс коморбидности	b-Cross Laps, нг/мл	FGF23, пмоль/л
Возраст, лет	–	0,19	0,12	0,73*	0,14	0,09
Длительность диализа, мес	0,19	–	0,06	0,20	0,26	0,43*
ПТГ, пг/мл	0,12	0,06	–	0,36*	0,35*	0,20
Индекс коморбидности	0,73*	0,20	0,36*	–	0,16	0,03
b-Cross Laps, нг/мл	0,14	0,26	0,35*	0,16	–	0,34*
FGF23, пмоль/л	0,09	0,43*	0,20	0,03	0,34*	–

* уровень значимости $p < 0,05$.

Динамика маркеров костного обмена

После проведения инъекций парикальцитола в околощитовидные железы под ультразвуковым контролем у пациентов основной группы отмечено стойкое и статистически значимое снижение уровня паратгормона ($p < 0,05$). В течение первых 3 мес лечения медиана концентрации паратгормона уменьшилась с 504 (489,25;601) пг/мл до 426,55 (363,75;510,75) пг/мл,

что представляет собой уменьшение на 15,3% ($p < 0,01$). Через 6 мес наблюдения после проведенных инъекций уровень паратгормона также снизился до 171,9 (115,5;266,9) пг/мл, что составляет 65,8% от исходного уровня ($p < 0,01$). В то время как в группе сравнения отмечено статистически значимое увеличение медианы концентрации паратгормона ($p < 0,01$) с 365 (320;425) до 498 (353;694), что составило 36,4% от исходного уровня за 6 мес (рис. 1).

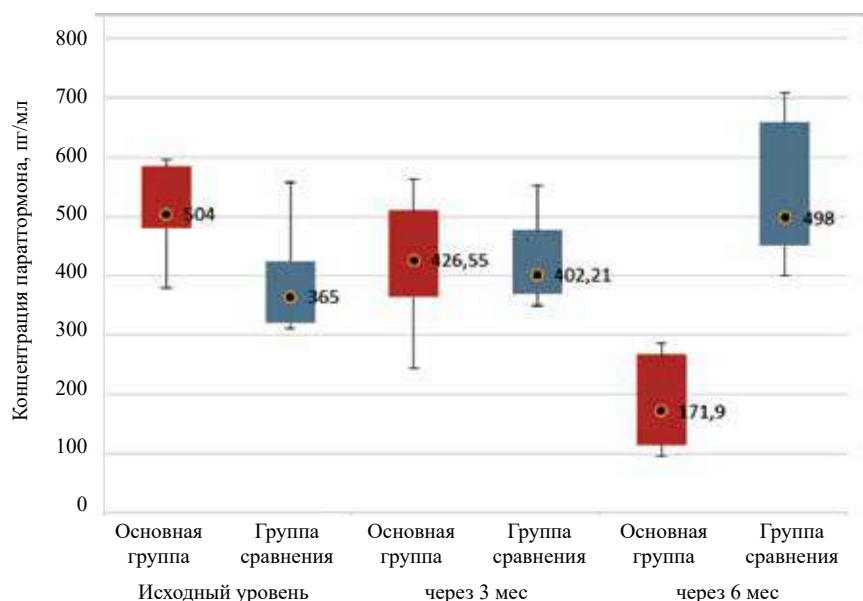


Рис. 1. Динамика концентрации паратгормона в обеих группах за 6 мес

В группе сравнения за 6 мес наблюдения отмечена тенденция к увеличению маркеров костной резорбции. Так, уровень b-Cross Laps увеличился статистически значимо с 1,55 (0,9;2,2) до 2 (1,3;2,4) нг/мл ($p = 0,01$), FGF23 с 14,75 (4,73;18) до 20 (7,2;20) пмоль/л ($p < 0,01$). В то время как в основной группе b-CrossLaps снизился статистически значимо с 1,9 (1,19; 2,5) до 1,1 (0,98;1,59) нг/мл ($p = 0,03$), FGF23 – с 18,1 (5,3;20,0) до 7,2 (3,0;16,4) пмоль/л ($p < 0,01$) (рис. 2, 3). После проведения местных инъекций медиана объема околощитовидных желез

в основной группе статистически значимо не изменилась через 6 мес и составила 15,8 (15,2;16,0) мм³ ($p = 0,24$).

В нашем исследовании у пациентов не наблюдалось эпизодов осиплости голоса, случаев кровотечения, а также межмышечных гематом после проведенных инъекций в околощитовидные железы во всех наблюдаемых случаях. Местная болезненность присутствовала у 8 (57%) пациентов основной группы непосредственно во время процедуры и проходила в течение 2–3 мин после ее окончания.

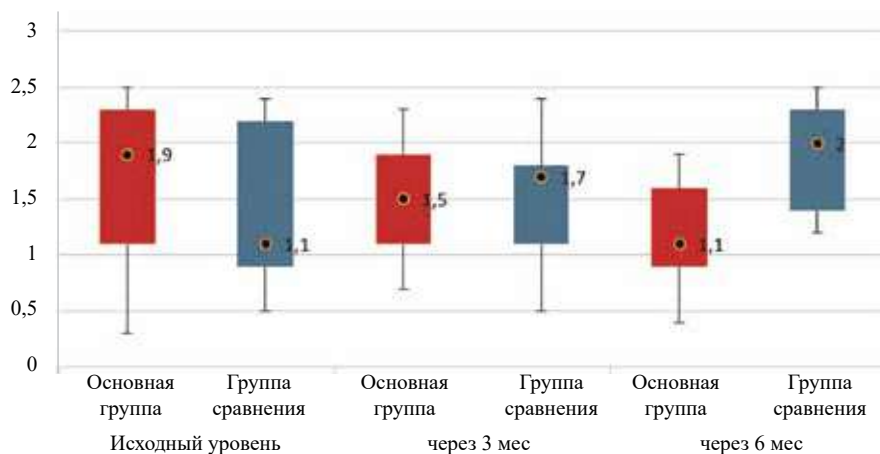


Рис. 2. Динамика концентрации b-CrossLaps в обеих группах за 6 мес ANOVA Chi-Square: основная группа = 24,03; группа сравнения = 38,80. Здесь и на рис. 3 $p < 0,01$

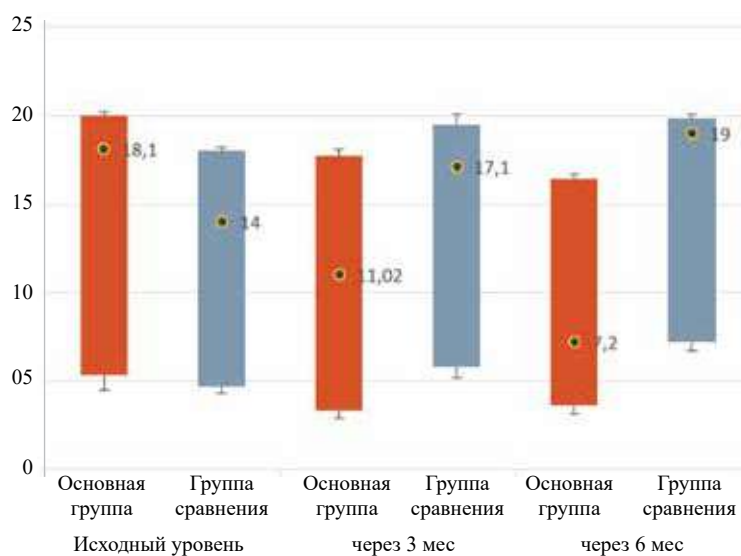


Рис. 3. Динамика концентрации FGF23 в обеих группах за 6 мес ANOVA Chi-Square: основная группа = 33,00; группа сравнения = 65,61

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с ХБП. Среди пациентов с более поздней стадией ХБП преобладают сердечно-сосудистые заболевания, связанные с плохо контролируемой гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Так, частыми причинами летальных исходов являются сердечная недостаточность, инсульт и внезапная сердечная смерть [26, 27]. Многочисленные исследования показали, что самые высокие концентрации FGF23 в сыворотке связаны с ГЛЖ и смертностью при ХБП и у пациентов, находящихся на диализе [28, 29]. Также в исследованиях доказано, что снижение FGF23 в сыворотке крови на 30% и более связано с более низкими показателями

сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистой смертности [30]. Вместе с этим существуют данные о связи прогрессирования стеноза аортального клапана с нарушением костно-резорбтивного баланса, а также с увеличением ПТГ при ВГПТ [31]. Пациенты с концентрацией паратормона выше целевых значений характеризуются увеличением рисков на 29% [32]. В то же время уровень ПТГ менее 150 и более 300 пг/мл связан со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью [33].

Хирургическое лечение имеет высокую эффективность. Это золотой стандарт в лечении рефрактерного ВГПТ при уровне ПТГ выше 800 пг/мл. Однако данный вид лечения имеет определенный ряд недостатков. Данные одноцентрового ретроспек-

тивного исследования доказали высокий процент возникновения синдрома голодной кости (71,2%) после хирургического лечения ВГПТ. При этом статистически значимых различий между объемом вмешательства (тотальной или субтотальной паратиреоидэктомии) не выявлено [34]. Кроме того, низкий уровень ПТГ (менее 50 пг/мл) после паратиреоидэктомии связан с повышенным риском адинамической болезни костей, сосудистой кальцификации и смертности у пациентов на гемодиализе [35].

В настоящее время становится более широким применение радиочастотной абляции ОЩЖ в качестве малоинвазивного лечения ВГПТ. Так, при применении у пациентов с ПТГ более 800 пг/мл тяжелая гипокальциемия встречалась в 22,1%, повреждения ВГН – в 5,77% при первом сеансе, 21,15% при повторном [36]. Однако при применении данного метода с более низкой концентрацией ПТГ (130–585 пг/мл) эффективность метода составила 70% через 6 мес, основные осложнения включали больший процент охриплости голоса (20%), перманентного гипопаратиреоза (10%), тяжелой гипокальциемии (40%) [37].

Наше исследование показывает данные, сопоставимые с применением малоинвазивных методик в лечении ВГПТ, однако не приводит к грозным осложнениям в виде паралича возвратного нерва, кровотечениям, гематомам.

Динамика уровней маркеров костной резорбции при малоинвазивных методиках лечения ВГПТ остается неизученной. В литературе нет данных об их изучении при коррекции ВГПТ с концентрацией ПТГ до 600 пг/мл. Это может служить перспективой для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что местные инъекции парикальцитола в околощитовидные железы под ультразвуковым контролем способствуют стойкому и статистически значимому снижению уровня паратгормона, что является ключевым фактором в улучшении состояния пациентов и предотвращении развития сердечно-сосудистых осложнений, а также положительно влияют на процессы костного ремоделирования и предотвращении дальнейшего разрушения костной ткани.

При этом отсутствие серьезных осложнений после проведения инъекций, таких как осиплость голоса, кровотечения или гематомы, свидетельствует о высокой безопасности данной процедуры. Таким образом, использование данного метода может быть рекомендовано для ранней коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек, что может привести к улучшению прогноза и качества их жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Komaba H., Goto S., Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone*. 2009;44(4):666–670. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.016.
2. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., Muto T., Hino R., Yasuhiro Y. et al. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19(3):429–435.
3. Наджафова К.Н., Ковалев Ю.П., Курникова Е.А., Исаков В.А. Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз: причинно следственные связи. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(2):27–34.
4. Sagliker Y., Balal M., Sagliker Ozkaynak P.S., Paydas S., Sagliker C., Sagliker H.S. et al. Sagliker syndrome: uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2004;24(5):449–455. DOI:10.1016/j.semnephrol.2004.06.021.
5. Quarles L.D. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp. Cell Res.* 2012;318(9):1040–1048. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.027.
6. Silver J., Naveh-Manly T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatr. Nephrol.* 2011;26(9):1441–1445.
7. Arnlov J., Carlsson A.C., Sundstrom J., Ingelsson E., Larsson A., Lind L. et al. Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(5):781–786. DOI: 10.2215/CJN.09570912.
8. Garimella P., Ix J., Katz R., Chonchol M., Kestenbaum B., Siscovick D. et al. Fibroblast growth factor 23, the ankle-brachial index, and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):91–96. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.015.
9. Graciolli F.G., Neves K.R., Barreto F., Barreto D., Reis L., Canziani M., Sabbagh Y. et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(6):1436–1446. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.029.
10. Arneson T.J., Li S., Liu J., Kilpatrick R.D., Newsome B.B., St. Peter W.L. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993–2010. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62(4):747–754. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.368.
11. Goto N.A., Weststrate A.C.G., Oosterlaan F.M., Verhaar M.C., Willems H.C., Emmelot-Vonk M.H. et al. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2020;31(1):13–29. DOI: 10.1007/s00198-019-05190-5.
12. Bansal N. Evolution of cardiovascular disease during the transition to end-stage renal disease. *Semin. Nephrol.* 2017;37(2):120–31. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.002.
13. Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ. Res.* 2011;109(6):697–711. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
14. Yamada S., Nakano T. Role of chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD. *J. Atheroscler. Thromb.* 2023;30(8):835–850. DOI: 10.5551/jat.RV22006.

15. Naik V., Leaf E.M., Hu J.H., Yang H., Nguyen N., Giachel- li C. et al. Sources of cells that contribute to atherosclerotic intimal calcification: an *in vivo* genetic fate mapping study. *Cardiovasc. Res.* 2012;94(3):545–554. DOI: 10.1093/cvr/cvs126.
16. Lv J., Xie W., Wang S., Zhu Y., Wang Y., Zhang P. et al. Associated factors of osteoporosis and vascular calcification in patients awaiting kidney transplantation. *Int. Urol. Nephrol.* 2023;55(12):3217–3224. DOI: 10.1007/s11255-023-03606-0.
17. Evenepoel P., Opdebeeck B., David K., D’Haese P.C. Bone-vascular axis in chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019;26(6):472–483. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.09.006.
18. Platt A., Wilson J., Hall R., Ephraim P., Morton S., Shafi T. et al. Comparative effectiveness of alternative treatment approaches to secondary hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis: An observational trial emulation. *Am. J. Kidney Dis.* 2024;83(1):58–70. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.05.016.
19. Magagnoli L., Cozzolino M., Caskey F.J., Evans M., Torino C., Porto G. et al. Association between CKD-MBD and mortality in older patients with advanced CKD—results from the EQUAL study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023;38(11):2562–2575. DOI: 10.1093/ndt/gfad100.
20. Tabibzadeh N., Karaboyas A., Robinson B.M., Csomor P.A., Spiegel D.M., Evenepoel P. et al. The risk of medically un- controlled secondary hyperparathyroidism depends on para- thyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021;36(1):160–169. DOI: 10.1093/ndt/ gfaa195.
21. Bover J., Gunnarsson J., Csomor P., Kaiser E., Cianciolo G., Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin. Kidney J.* 2021;14(10):2177–2186. DOI: 10.1093/ckj/sfab035.
22. Ketteler M., Bover J., Mazzaferro S. Treatment of second- ary hyperparathyroidism in non-dialysis CKD: an appraisal 2022s. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023;38(6):1397–1404. DOI: 10.1093/ndt/gfac236.
23. Ketteler M., Ambühl P. Where are we now? Emerging op- portunities and challenges in the management of secondary hyperparathyroidism in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2021;34(5):1405–1418. DOI: 10.1007/s40620-021-01082-2.
24. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifi- cing prognostic comorbidity in longitudinal studies: develop- ment and validation. *J. Chron. Dis.* 1987;40:373–383.
25. Friedman M. A comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings. *The Annals of Mathematical Sta- tistics.* 1940;11(1):86–92. DOI: 10.1214/aoms/1177731944.
26. Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S., Block G.A., Cor- rea-Rotter R., Dehmel B. et al. Effects of cinacalcet on athero- sclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl Therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) tri- al. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(6):e001363. DOI: 10.1161/ JAHA.114.001363.
27. Eckardt K.U., Gillespie I.A., Kronenberg F., Richards S., Sten- vinkel P., Anker S.D. et al. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1117–1125. DOI: 10.1038/ki.2015.117.
28. Kirkpantur A., Balci M., Gurbuz O.A., Afsar B., Canbakan B., Akdemir R. et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodi- alysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26(4):1346– 1354. DOI: 10.1093/ndt/gfq539.
29. Mitsnefes M.M., Betoko A., Schneider M.F., Salusky I.B., Wolf M.S., Juppner H. et al. FGF23 and left ventricular hy- pertrophy in children with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;13(1):45–52. DOI: 10.2215/CJN.02110217.
30. Moe S.M., Chertow G.M., Parfrey P.S., Kubo Y., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The Evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015;132(1):27–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
31. Hekimian G., Boutten A., Flamant M., Duval X., Dehoux M., Benessiano J. et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperpara- thyroidism in elderly patients—the COFRASA study. *Eur. Heart J.* 2013;34(25):1915–1922. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehs450.
32. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Вишневикий К.А., Земченков Г.А. Гиперфосфатемия у пациентов с хрони- ческой болезнью почек на диализе: риски и возможности коррекции. *Клиническая нефрология.* 2013;4:13–46.
33. Zhou X., Guo Y., Luo Y. The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the in- cident hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2021;43(1):599–605. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1903927.
34. Yeh H., Yeh H., Chiang C.C., Yen J.C., Wang I.K., Liu S.H. et al. Hungry bone syndrome in peritoneal dialysis patients after parathyroid surgery. *Endocr. Connect.* 2023;12(10):e230107. DOI: 10.1530/EC-23-0107.
35. Jean G., Lataillade D., Genet L., Legrand E., Kuentz F., Moreau-Gaudry X. et al. Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: re- sults from the French ARNOS cohort. *Nephron. Clin. Pract.* 2011;118(2):211–216.
36. Jiang T., Deng E., Chai H., Weng N., He H., Zhang Z. et al. Radiofrequency ablation for patients with recurrent or per- sistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidecto- my: initial experience. *Endocrine.* 2023;83(3):681–690. DOI: 10.1007/s12020-023-03513-5.
37. Lin L.P., Lin M., Wu S.S., Liu W.H., Zhang L., Ruan Y.P. et al. Complications after radiofrequency ablation of hyperpara- thyroidism secondary to chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2023;45(1):2215334. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2215334.

Вклад авторов

Жулина Е.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, оформление текста статьи. Брыкун М.В. – анализ и интерпретация данных. Саприна Т.В. – разработка концепции, редактирование и окончательное утверждение для публикации рукописи. Ворожцова И.Н., Цхай В.Ф., Комкова Т.Б. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Жулина Елизавета Михайловна – ассистент, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, elisaveta.zhulina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

Брыкун Мария Владимировна – студентка, СибГМУ, г. Томск, maryabrykun@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-7680-4272>

Саприна Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vorozhцова.in@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0424-4825>

Цхай Валентина Фёдоровна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, СибГМУ, г. Томск, tskhay.vf@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9892-2825>

Комкова Татьяна Борисовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, СибГМУ, г. Томск, komkova.tb@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4164-6823>

(✉) Жулина Елизавета Михайловна, elisaveta.zhulina@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2025;
одобрена после рецензирования 25.02.2025;
принята к публикации 27.02.2025