

Санкт-Петербургский государственный университет

Золотых Александр Николаевич

Выпускная квалификационная работа

***“Оценка распространённости сосудистой кальцификации у
диализных больных с вторичным гиперпаратиреозом”***

Уровень образования: специалитет

Направление *“Медицина”*

Основная образовательная программа 31.05.01 *“Лечебное дело”*

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Шишкин Александр Николаевич

Рецензент:

д.м.н., проф. Минеев Валерий Николаевич

Санкт-Петербург

2023 год

Оглавление

Список сокращений	3
Введение	4
1. Обзор литературы.....	6
2. Материалы и методы исследования	28
3. Результаты исследования.....	34
4. Обсуждение результатов.....	44
Выводы	47
Список использованной литературы.....	48
Приложение	57

Список сокращений

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КТ - компьютерная томография

КК – коронарная кальцификация

ОК – общая кальцификация

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ - паратиреоидэктомия

ПЩЖ – паращитовидная железа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФСП – фосфат-связывающие препараты

CaSR – calcium-sensing receptors (кальций-чувствительный рецептор)

CIRS - cumulative illness rating scale

ФРФ-23 - фактор роста фибробластов-23

OR – отношение шансов

RR – относительный риск

SD – стандартное отклонение

Введение

Во всех странах мира, включая Российскую Федерацию, наблюдается постоянный рост числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которым необходима заместительная почечная терапия (ЗПТ) [1]. Частота проявления ХБП сравнима с другими заболеваниями, которые имеют социальную значимость, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. У одного из десяти человек в общей популяции обнаруживаются признаки повреждения почек и/или снижение СКФ [2].

Факторы риска развития ХБП включают генетические и социодемографические причины, а также широкий круг заболеваний, при которых происходит повреждение почек.

Несмотря на большую распространенность, смертность от ренальных причин относительно низка благодаря развитию ЗПТ и тому, что наиболее распространенной причиной смерти пациентов с нарушенной функцией почек являются сердечно-сосудистые осложнения. В связи с этим, случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек учитываются в официальной статистике как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как основного фактора сердечно-сосудистого риска игнорируется. Однако, снижение функции почек является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы [3].

ХБП обычно бессимптомна на ранних стадиях, и проявляется своими осложнениями. К наиболее частым осложнениям относят анемию, электролитные нарушения, белково-энергетические нарушения, инфекции, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, а также минерально-костные нарушения. К последним можно отнести нарушения обмена кальция и фосфатов, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), который является одним из самых

распространенных осложнений ХБП. По данным [4] каждый второй пациент с ХБП 3-5 стадий имеет вторичный гиперпаратиреоз.

Неблагоприятные последствия ВГПТ включают нарушение структуры кости и высокий риск переломов, кальцификацию мягких тканей и сосудов, что приводит к повышенному риску смерти от всех причин по сравнению с общей популяцией [5]. Кроме того, ряд симптомов ВГПТ, таких как кожный зуд, боли в костях и суставах, могут значительно снижать качество жизни пациентов на гемодиализе. При этом заболевании происходит эктопическая кальцификация сосудов, что приводит к возрастанию риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Лечение тяжелого ВГПТ состоит в паратиреоидэктоми (ПТЭ), что приводит к нормализации биохимических маркеров костного обмена и улучшает показатели общей выживаемости таких больных. Однако, несмотря на значимость данной проблемы, динамика сосудистой кальцификации после проведения ПТЭ остается плохо изученной.

Целью исследования был оценка изменений кальцификации сосудов после паратиреоидэктоми у пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на гемодиализе.

Задачи:

1. Оценить распространенность сосудистой кальцификации у пациентов получающих гемодиализ и имеющих тяжелый вторичный гиперпаратиреоз.
2. Выявить связь сосудистой кальцификации с различными факторами риска.
3. Сопоставить различные методы визуализации сосудистой кальцификации (компьютерная томография и рентгенография).
4. Выявить возможные факторы риска прогрессирования сосудистой кальцификации после паратиреоидэктоми.

1. Обзор литературы

1.1 Хроническая болезнь почек.

Хроническую болезнь почек (ХБП) принято определять как наличие клинических признаков повреждения почек сроком не менее 3 месяцев или снижение почечной функции, сохраняющееся дольше, чем 3 месяца, независимо от причины. Такой срок необходим для того, чтобы исключить диагноз острое почечное повреждение. Повреждение почек может быть установлено при помощи биопсии, визуальными методами или определено наличием маркеров повреждения, таких как аномалии осадка мочи или повышенная экскреция альбумина. Снижение почечной функции отражается в снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое оценивается двумя методами – расчетными (по формулам) и экскреторными (чаще всего по клиренсу эндогенного креатинина – проба Реберга).

Одной из основных причин ХБП является артериальная гипертензия, которая вызывает повреждение кровеносных сосудов в почках и приводит к постепенному ухудшению их функций. Другими распространенными причинами ХБП являются сахарный диабет, гломерулонефриты различного генеза, поликистоз почек, тубуло-интерстициальные нефриты, а также длительное употребление нестероидных противовоспалительных препаратов.

В основе ХБП лежит развитие фиброза почечной ткани. Фиброз может быть результатом как острых процессов с развитием некробиоза или апоптоза клеток, так и медленно прогрессирующих патологических процессов на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях, связанных с действием разнообразных этиологических факторов.

Различают 5 стадий ХБП, которые устанавливаются по СКФ (таблица 1) [2].

Классификация и стратификация стадий хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3б	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Ранние стадии ХБП (I-IV) предполагают применение комплекса мероприятий, которые могут замедлить ухудшение функции почек или подготовить пациента к проведению ЗПТ. Пятая стадия хронической болезни почек (ХБП), также называемая терминальная почечная недостаточность, требует начала ЗПТ. ЗПТ включает в себя гемодиализ и пересадку почки, что может значительно улучшить качество жизни пациента и продлить его жизнь.

При ХБП нарушается обмен кальция и фосфора в организме, что может привести к развитию осложнений, таких как остеодистрофия, кальцификация сосудов и др. Для предотвращения этих осложнений пациентам с ХБП назначают специальную диету и лекарства для регулирования уровня кальция и фосфора в крови.

1.2 Физиология паратиреоидного гормона.

Паращитовидные железы (ПЩЖ) - это эндокринные органы, главной функцией которых является регулирование уровня кальция и фосфатов в крови. Паратиреоидный гормон (ПТГ), который они выделяют, является одним из трех ключевых веществ, которые регулируют этот вид минерального обмена. Двумя другими веществами являются кальцитриол и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) [6,7].

ПТГ синтезируется в клетках ПЩЖ как пре-про-ПТГ, состоящий из 115 аминокислот (АК), от которого затем отщепляются аминокислоты, он превращается в про-ПТГ (состоящий из 90 АК), а затем в ПТГ, состоящий из 84 АК. ПТГ является главным активным продуктом, который хранится в клетках ПЩЖ, при этом его секреция происходит в течение секунд при возникновении гипокальциемии.

Циркулирующий ПТГ существует в нескольких формах: интактный ПТГ (от 5 до 30 %), карбоксильно-модифицированный (от 70 до 95%), аминоконцевой фрагмент (1-2 %).

Выделяясь в кровь, ПТГ быстро подвергается клиренсу из плазмы, главным образом, путем захвата печенью и почками, где он расщепляется на активный N-концевой фрагмент и неактивный C-концевой фрагмент, которые затем экскретируются почками. Интактный ПТГ имеет время полужизни от 2 до 4 минут в плазме крови, в то время как его карбоксилированная модификация имеет время полужизни в 5 - 10 раз больше [6].

Поминутный контроль уровня ионизированного уровня кальция в сыворотке в довольно узком интервале концентраций поддерживается исключительно с помощью ПТГ. Это осуществляется с помощью стимуляции почечной реабсорбции кальция и резорбции костной ткани [6,7].

В более долгосрочной перспективе ПТГ также стимулирует превращение 25-ОН витамина Д в кальцитриол (активная форма витамина Д), таким образом, стимулируя абсорбцию кальция в кишечнике и резорбцию костей. Кальцитриол по механизму обратной связи ингибирует секрецию ПТГ как через свой непрямой эффект – повышение уровня кальция, так и через прямое действие, ингибируя синтез ПТГ и пролиферацию главных клеток ПЩЖ [8].

1.3 Регуляция секреции ПТГ

Внеклеточный кальций.

Ионизированный кальций – это главный регулятор секреции ПТГ. Изменения уровня этого иона детектируются кальций-чувствительными рецепторами (CaSR – calcium-sensing receptors), которые располагаются на поверхности главных клеток ПЩЖ. Этот рецептор представляет собой трансмембранный белок, относящийся к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белком. Внутриклеточный каскад, вызванный повышенным уровнем кальция в крови, ингибирует секрецию ПТГ, а при деактивации этого каскада, наоборот, происходит секреция ПТГ.

Кальций регулирует не только выделение, но также синтез и деградацию ПТГ внутри клеток ПЩЖ. В момент существования гипокальциемии, внутриклеточная деградация ПТГ в ПЩЖ уменьшается, а большая часть ПТГ секретируется в своей активной форме. Напротив, при гиперкальциемии происходит увеличение деградации ПТГ внутри клеток ПЩЖ, поэтому происходит уменьшение доступности активной формы ПТГ, а также происходит выделение неактивной карбоксилированной формы. При нормокальциемии активный ПТГ составляет 20 % от циркулирующего ПТГ, при гипокальциемии возрастает до 33%, а при гиперкальциемии падает до 4% [9].

У здоровых людей уменьшение уровня ионизированного кальция даже на 0,02 ммоль/л приводит к значительному возрастанию уровня ПТГ в

течение секунд и минут, и, наоборот, при увеличении кальция происходит резкое снижение уровня ПТГ [8].

Действие гипокальциемии на паращитовидную железу, осуществляемое через CaSR, можно подразделить на основании времени действия: за секунды-минуты происходит экзоцитоз ПТГ из секреторных везикул в кровь, за минуты-часы – уменьшение внутриклеточной деградации ПТГ, а за часы-дни – увеличение экспрессии генов ПТГ в результате стабилизации мРНК. Долгосрочный эффект гипокальциемии (дни-недели) состоит в пролиферация клеток ПЩЖ [7].

Кальцитриол - это активная форма витамина Д. Ген ПТГ содержит участок, который связывается с активированным рецептором витамина Д, при этом происходит ингибирование его экспрессии, а значит, и синтеза ПТГ. Кальцитриол также ингибирует пролиферацию клеток ПЩЖ. Другим возможным механизмом действия кальцитриола на ПЩЖ является увеличение экспрессии CaSR [6].

1.4 Минеральные нарушения при ХБП.

Хроническая болезнь почек ассоциирована с системными нарушениями костного и минерального обмена, такими как:

1. Нарушения обмена кальция, фосфатов, ПТГ, ФРФ23, витамина Д.
2. Нарушения роста, минерализации и ремоделирования костей, снижение их прочности.
3. Эктопическая кальцификация мягких тканей и сосудов [10].

Эти нарушения обмена ассоциированы с высокими рисками смерти, в основном от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений минерально-костного обмена, достаточно сложны и включают в себя прямые

и обратные связи между почками, ПЩЖ, костной системой, кишечником и сосудами. Главная цель этой системы - это поддержание оптимального уровня кальция и фосфатов в крови, часто за счет нарушения обмена в других системах.

Проявления нарушений минерально-костного обмена появляются, когда СКФ падает ниже $40 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, однако, некоторые параметры начинают меняться раньше по мере прогрессирования ХБП (рис. 1). Первыми признаками могут быть повышение уровня ФРФ23, уменьшение темпа ремоделирования костей, развитие кальцификации сосудов. При этом уровни фосфатов, кальция, ПТГ и витамина Д еще остаются в нормальных пределах.

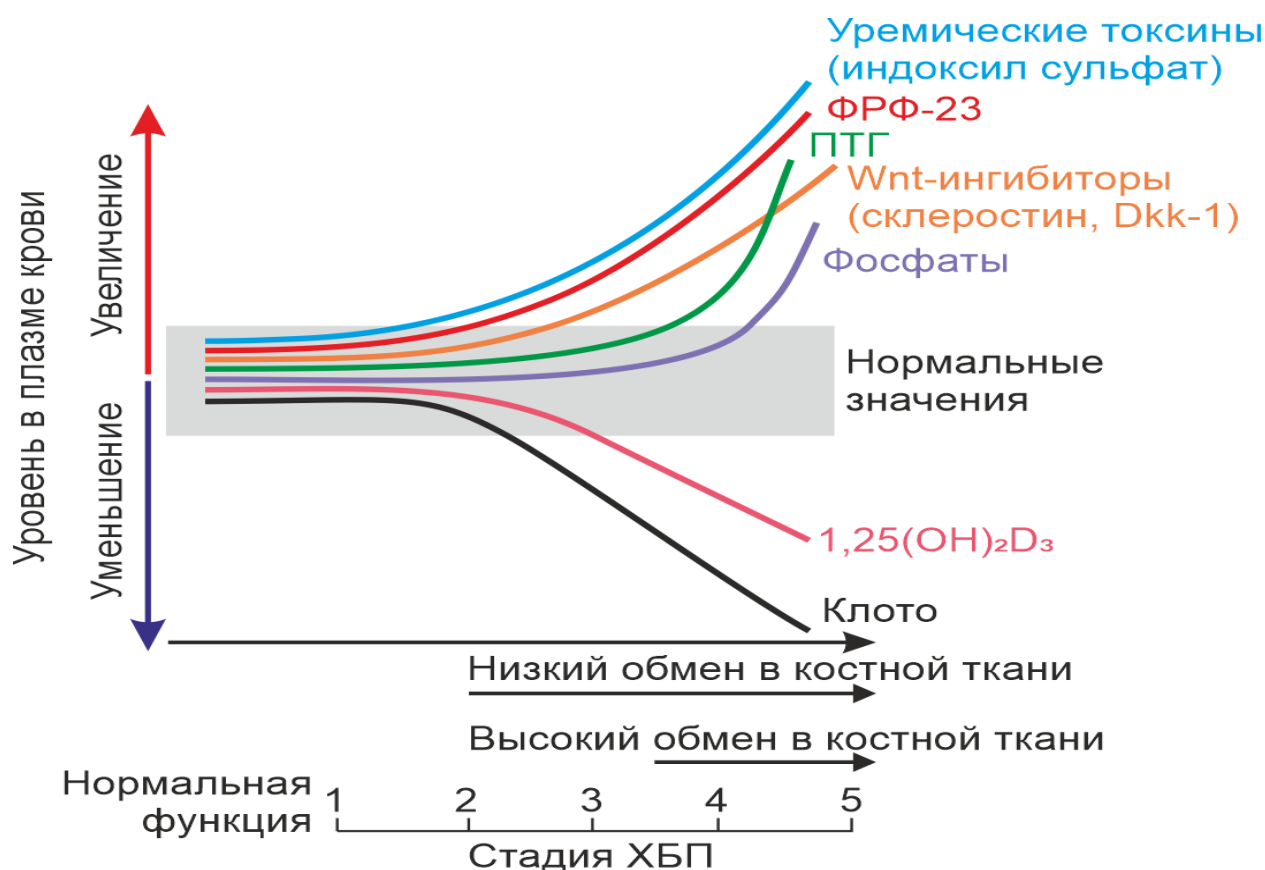


Рисунок 1. Изменения лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП [11].

Увеличение уровня паратиреоидного гормона происходит по мере прогрессирования ХБП и коррелирует с уменьшением СКФ. Увеличение уровня ПТГ выше нормы становится заметным, когда СКФ падает ниже 60

мл/мин. При этом уровни кальция и фосфата остаются в пределах нормы до падения значений СКФ около 20 мл/мин [12].

По мере потери функционирующих нефронов, экскреция фосфатов поддерживается за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах оставшихся нефронов. Этот эффект поддерживается за счет действия ФРФ23 и ПТГ.

1.5 Вторичный гиперпаратиреоз.

Влияние различных веществ на синтез и секрецию паратиреоидного гормона представлено на рис. 2.

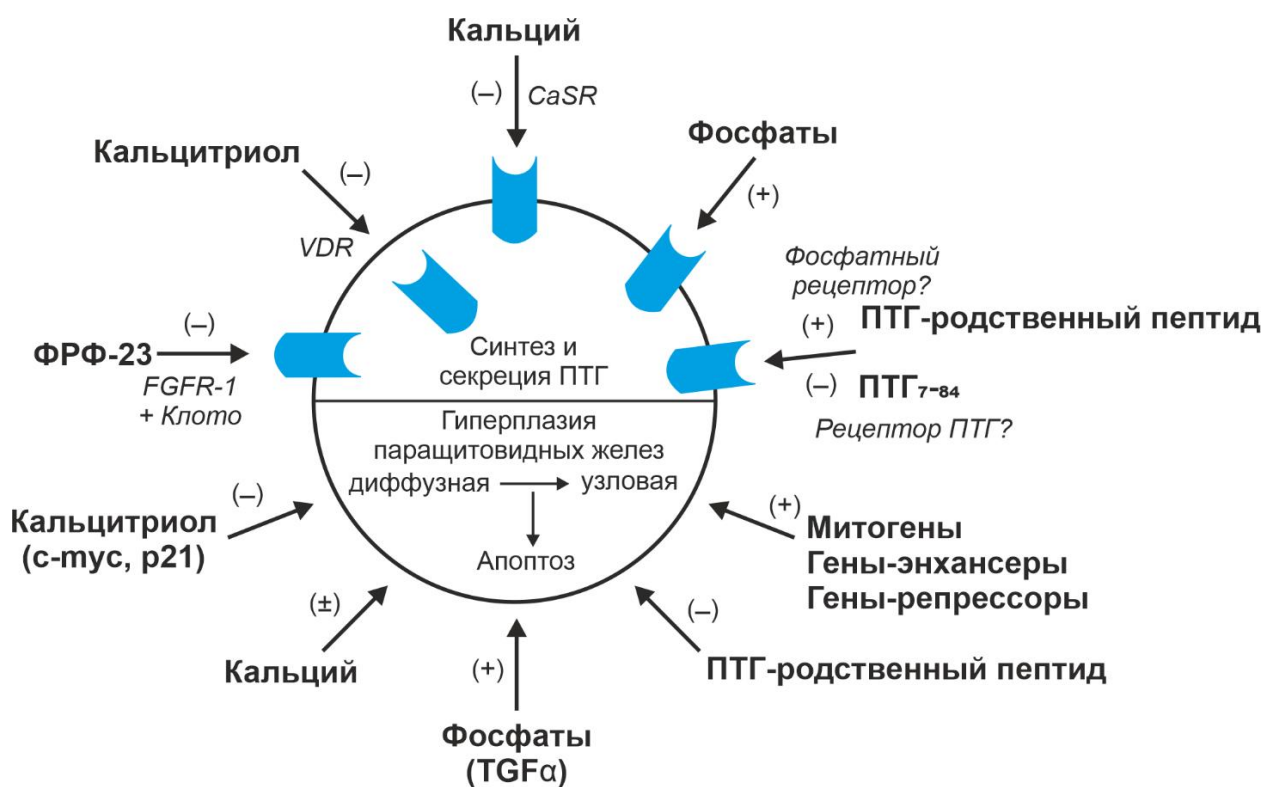


Рисунок 2. Влияние различных компонентов на синтез и секрецию паратиреоидного гормона (верхняя половина рисунка). Вклад различных компонентов в развитие вторичного гиперпаратиреоза (нижняя половина рисунка). (+) – стимулирующий эффект, (-) – ингибирующий эффект [11].

Механизм развития вторичного гиперпаратиреоза заключается в следующем. Задержка фосфатов приводит к увеличению уровня ФРФ23, что

в свою очередь приводит к уменьшению уровня активной формы витамина Д. Гиперфосфатемия и снижение уровня активной формы витамина Д приводят к снижению уровня ионизированного кальция, а это стимулирует выделение ПТГ. Также это сопровождается уменьшением экспрессии рецепторов витамина Д и снижении чувствительности CaSR в ПЩЖ. [13]. Гиперфосфатемия может прямо влиять на синтез и секрецию ПТГ независимо от уровня сывороточного кальция и кальцитриола [14].

Повышенный уровень ПТГ имеет отрицательное влияние на баланс фосфатов с течением времени, так как он приводит к их высвобождению из костной ткани, что усугубляет гиперфосфатемию [8].

Фосфаты.

Проводилось исследование с целью оценки влияния фосфатов на уровень ПТГ. Фосфаты добавлялись к диализату, что сопровождалось повышением их уровня в сыворотке пациентов. При этом через 12 недель у половины пациентов значительно повысился уровень ПТГ без изменений уровня кальция и кальцитриола [15].

Поддержание нормального уровня фосфатов сыворотки путем ограничения его потребления с пищей способно предотвращать повышение уровня ПТГ [17].

Исследование на экспериментальных животных с терминальной почечной недостаточностью показало, что ограничение потребления фосфатов в еде способствует снижению концентрации ПТГ в крови. При этом уровни кальция и кальцитриола остаются неизменными. Также у животных было отмечено уменьшение размеров ПЩЖ, что также могло быть спровоцировано гиперфосфатемией [18].

Кальцитриол

Повышенный уровень фосфатов может напрямую подавлять синтез кальцитриола через ингибирование 1α -гидроксилазы, которая превращает 25-ОН витамин Д в его активную форму [19, 20].

Уровень кальцитриола начинает падать при значении СКФ около 60 мл/мин. Падение его концентрации происходит не из-за уменьшения объема функционирующей паренхимы почки, а из-за действия ФРФ23 [12].

Имеются данные, указывающие на то, что сниженный ответ на кальцитриол способствует развитию ГПТ. В частности, физиологические концентрации кальцитриола могут быть не способны подавить секрецию ПТГ. Вероятно, это происходит из-за уменьшения числа рецепторов витамина Д в ПЩЖ [20].

ФРФ23

ФРФ23 - это циркулирующий пептид, который играет важную роль в поддержание нормальной концентрации сывороточных фосфатов. ФРФ23 секретируется остеоцитами и остеобластами в ответ на увеличение уровня фосфатов, стимуляцию кальцитриолом, ПТГ или кальцием [6].

Под действием ФРФ23 происходит уменьшение реабсорбции фосфата почками и кишечником, но происходит это из-за снижения уровня кальцитриола. В проксимальных почечных канальцах ФРФ23 связывается со своим рецептором, а также кофактором – α -клото, эффект связывания проявляется в уменьшении экспрессии натрий-фосфорного котранспортера Na/Pi IIa типа. Уменьшение количества этого транспортера ведет к уменьшению реабсорбции фосфатов и увеличению его экскреции почками [21].

α -клото – это трансмембранный белок, который экспрессируется в основном на поверхности клеточных мембран проксимальных и дистальных

почечных канальцев и необходим для активации рецептора ФРФ23. Внеклеточный домен отрезается с помощью металлопротеаз ADAM-10 и ADAM-17, затем α -клото выделяется в кровоток как растворимый фактор [21].

Уровень α -клото падает параллельно со снижением СКФ (рис.1). Уменьшение уровня этого фактора сопровождается временным увеличением концентрации ФРФ23. Более того, уменьшение α -клото может приводить к резистентности ПЩЖ к ингибирующему действию ФРФ23 [22].

На животных моделях показано, что почки играют важную роль в метаболизме ФРФ23. Время полужизни экзогенного рекомбинантного ФРФ23 существенно увеличивалось у крыс с удаленными почками. Также изменения уровня ФРФ23 в почечной артерии и вене показали значительную элиминацию ФРФ23 почками [21, 22].

Эффект ФРФ23 на экскрецию фосфатов могут быть ослаблены дефицитом фактора α -клото, что происходит на ранних стадиях развития ХБП. После этого ПТГ становится единственным фактором, который регулирует уровень фосфата в крови [19].

ФРФ23 также ингибирует активность 1α -гидроксилазы и стимулирует фермент 24 -гидроксилазу, который превращает кальцитриол в неактивный метаболит.

Высокие уровни ФРФ23 ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью у пациентов с ХБП [23, 24].

Показано, что ФРФ23 прямо влияет на миокард, вызывая гипертрофию левого желудочка [25].

ФРФ23 усиливает реабсорбцию кальция и натрия в дистальных канальцах через усиление экспрессии натрий-хлоридных котранспортеров и

эпителиальных кальциевых каналов. Этот эффект может вести к задержке натрия и жидкости в организме, перегрузке жидкостью, развитию гипертонии и последующей гипертрофии миокарда сердца [26].

1.6 Кальцификация сосудов при ХБП

Распространенность.

Сосудистая кальцификация - это достаточно распространенное осложнение ХБП, которое вносит серьезный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Кальцификация сосудов приводит к повышению их жесткости и сужению просвета. Это увеличивает риски инфаркта, инсульта, и других сердечно-сосудистых катастроф [27].

Связь между ХБП и развитием сосудистой кальцификации сложна и включает много факторов, таких как нарушение минерального обмена, воспаление, окислительный стресс и нарушение костного метаболизма.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти среди пациентов с ХБП, составляя около половины общей смертности. Риск сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХБП в 10-20 раз выше, чем у пациентов без ХБП [28].

Распространенность сосудистой кальцификации среди пациентов на диализе, оцененная по данным компьютерной томографии (КТ), составляет более 80%. Кальцификация коронарных артерий имеется у 50% пациентов, а кальцификация аорты у 70% пациентов с ХБП. Эти цифры растут по мере прогрессирования ХБП [29].

Понимание патогенеза сосудистой кальцификации может способствовать развитию эффективных способов профилактики и лечения данных осложнений ХБП.

1.7 Патогенез и вклад различных факторов в кальцификацию сосудов.

Кальцификации подвержены все артерии большого и среднего диаметра, а также артериолы. Кальцификация вен встречается редко.

Различают два вида кальцификации сосудов в зависимости от места, где происходит осаждение кальция: кальцификация меди и интимы [30] (рис. 3).

Кальцификация меди - это главный тип кальцификации сосудов у пациентов с ХБП. Это активный процесс, в основе которого лежит изменение фенотипа гладкомышечных клеток (ГМК) меди и превращение их в остеобласт-подобные клетки. Эти клетки начинают активно откладывать соли кальция в межклеточном веществе.

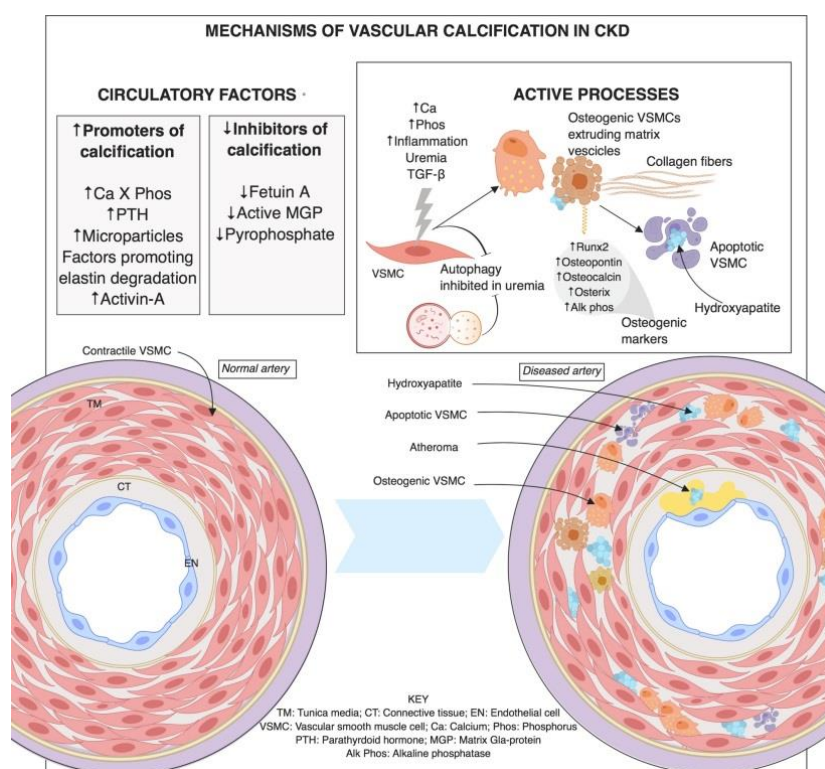


Рисунок 3. Вклад патологических процессов в развитие сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек [31].

Такое изменение фенотипа стимулируется гиперфосфатемией, гиперкальциемией и, предположительно, высоким уровнем ПТГ. Значительная роль в этом процессе отводится также окислительному стрессу.

Гиперфосфатемия увеличивает активность натрий-зависимых фосфатных котранспортеров PiT-1 and PiT-2 гладкомышечных клеток, что стимулирует абсорбцию фосфата этими клетками и повышает экспрессию генов, которые отвечают за минерализацию матрикса. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия увеличивают выделение матриксных пузырьков гладкомышечными клетками, что приводит к осаждению гидроксиапатита в межклеточном веществе [32].

Кальцификация интимы обычно происходит на фоне атеросклероза. При этом механизм развития атеросклероза и последующей кальцификации не зависит от наличия ХБП. Процессы, которые стимулируют кальцификацию интимы, такие как механический стресс, местное воспаление, кальцификация макрофагов и гладкомышечных клеток усиливаются у пациентов с ХБП. В дополнение к этому гиперфосфатемия и гиперкальциемия утяжеляют кальцификацию на фоне имеющегося атеросклеротического поражения сосудов [33].

Воспаление и окислительный стресс играют значительную роль в кальцификации. Повреждение стенки сосудов приводит к её инфильтрации макрофагами. Они выделяют цитокины, которые привлекают лимфоциты и ГМК. Микровезикулы, выделяемые макрофагами, создают условия для кальцификации, а различные металлопротеазы разрушают эластические волокна и матрикс, что также стимулирует кальцификацию [34].

Сосудистая кальцификация ингибируется различными регуляторными белками. Дефицит их наблюдается при развитии ХБП и также вносит свой вклад в развитие кальцификации.

Кальципротеиновые частицы (кальций-фосфатные бионы) - это группа белков, которые состоят из кальций-фосфатных кристаллов и шапероновых белков. При физиологических значениях концентрации кальция и фосфатов в крови эти белки предотвращают кристаллизацию фосфата кальция [35]. Один из известных представителей этих белков – это фетуин А, хотя и альбумины, и другие белки крови также являются важными компонентами этой системы.

Было показано, что уменьшение концентрации фетуина А позволяет кристаллизоваться фосфату кальция [35]. Была продемонстрирована связь между низким уровнем фетуина А и ростом сосудистой кальцификации у пациентов на диализе [36].

Среди белков, препятствующих кристаллизации солей кальция, также имеются матриксные Gla-белки и гамма-карбоксилированные Gla-обогащенные белки, которым для выполнения своих функций необходим витамин К. Ингибирование синтеза витамина К у пациентов, которые принимают варфарин, может стимулировать сосудистую кальцификацию [37].

При снижении содержания этих ингибиторных белков уровни кальция и/или фосфатов нарастают до концентрации, при которой начинают образовываться кристаллы фосфата кальция. Это приводит к образованию кристаллических частиц, которые могут осаждаться и вызывать повреждение сосудов, воспаление и кальцификацию.

Другие ингибиторы сосудистой кальцификации включают α -клото, пиродифосфат ион, остеопротегерин, магний и железо.

α -клото это мембранный белок, который экспрессируется в клетках почек, где он в последующем подвергается протеолизу и поступает в системный кровоток. Уровень этого белка уменьшается при ХБП [38]. α -

клото также усиливает экскрецию фосфатов и ингибирует захват фосфатов гладкомышечными клетками сосудов.

Существуют работы, которые показали, что магний может предотвращать кальцификацию сосудов [39]. Возможные механизмы такого действия могут включать ингибирование роста кристаллов фосфата кальция, кроме этого, магний также предотвращает изменение фенотипа ГМК в остеобласт-подобные клетки.

Пирофосфат-ион образуется в гладкомышечных клетках сосудов и ингибирует образование гидроксиапатита. Пирофосфат снижен у больных ХБП, особенно у тех, кто находится на диализе. Более высокий уровень пирофосфата ассоциирован с меньшим развитием сосудистой кальцификации [40].

Остеопротегерин (остеокласт-ингибирующий фактор) конкурирует с активатором рецептора RANK на предшественниках остеокластов. RANKL провоцирует сосудистую кальцификацию, в то время как остеопротегерин замедляет ее. Однако эффект остеопротегерина неоднозначен, его содержание при наличии сосудистой кальцификации может быть как пониженным, так и повышенным [41].

1.8 Факторы риска сосудистой кальцификации.

Большой возраст и диализный стаж ассоциированы с увеличением сосудистой кальцификации. Показано, что сосудистая кальцификация перед началом диализа наблюдалась у 39% пациентов, а через 16 лет уже у 92% пациентов в той же выборке [42].

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия, которые сохраняются в течение продолжительного времени, также способствуют прогрессированию сосудистой кальцификации. Так, длительное повышение уровня кальция в крови на 0,25 ммоль/л вносит такой же вклад в прогрессирование

кальцификации, как и увеличение диализного стажа на более чем 5 лет, а увеличение уровня фосфата на такую же величину сопоставимо с увеличением диализного стажа более чем на 2,5 года [43].

Увеличением кальций-фосфорного произведения также ассоциировано с более высокой степенью сосудистой кальцификации. В одном исследовании было показано, что произведение концентрации кальций*фосфат было выше у пациентов с кальцификацией коронарных сосудов, в отличие от тех, у кого этой кальцификации не было, при этом уровни кальция и фосфатов в крови в двух группах не различались [44].

Пероральный прием кальция ассоциирован с большим риском кальцификации сосудов. В исследовании ежедневный прием кальция (в виде кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов (ФСП)) был в 2 раза выше у пациентов с сосудистой кальцификацией, чем у тех пациентов, которые не имели признаков кальцификации [44].

У пациентов на диализе использование кальций-содержащих ФСП было ассоциировано с повышенной прогрессией сосудистой кальцификации по сравнению с использованием некальцийсодержащих фосфат-биндеров (севеламер) [45]. Однако это может быть связано со свойством севеламера уменьшать содержание липопротеинов низкой плотности в сыворотке.

Препараты лантана также показали свою эффективность в снижении сосудистой кальцификации по сравнению с кальций-содержащими ФСП [46]. В отличие от севеламера, препараты лантана не имеют доказанных липидснижающих свойств, что косвенно свидетельствует о способности некальцийсодержащих ФСП влиять непосредственно на сосудистую кальцификацию.

Нескорректированный дефицит витамина Д также ассоциирован с повышенной сосудистой кальцификацией [47]. У пациентов с дефицитом витамина Д его употребление может иметь защитные свойства в отношении

кальцификации, так как его механизм действия плеiotропный: подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшение инсулиновой резистентности, понижение уровня холестерина, ингибирование деятельности пенистых клеток и поглощения липидов макрофагами, модулирование сосудистой регенерации [48].

Однако избыток витамина Д связан с прогрессией сосудистой кальцификации, возможно из-за развивающейся гиперкальциемии и повышения кальций-фосфорного произведения, а они, как уже указывалось, являются факторами риска для развития кальцификации [40]. Также избыток витамина Д может приводить к адинамической болезни костей.

Высокие уровни кальция в диализате ассоциированы с сосудистой кальцификацией [49].

Низкое содержание магния в крови также ассоциировано с сосудистой кальцификацией. В одном исследовании магний сыворотки был независимым параметром, снижающим кальцификацию, независимо от возраста, пола, стажа диализа, и концентраций фосфатов, кальция и ПТГ [50].

1.10 Оценка сосудистой кальцификации.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, всем пациентам с ХБП необходимо определить наличие кальцификации сосудов. Для этого рекомендуется использовать боковую абдоминальную рентгенографию для выявления поражения аорты и эхокардиографию для оценки степени кальцификации структур сердца [7, 51]. Также рекомендуется ежегодная оценка кальцификации для наблюдения за ее динамикой и коррекции терапии.

Для обнаружения и количественной оценки сосудистой кальцификации можно использовать различные диагностические методы. Компьютерная томография является эффективным методом оценки сосудистой

кальцификации, однако ее применение в качестве скрининга ограничено высокой стоимостью исследования и большой лучевой нагрузкой.

Более распространенными методами являются рентгенография брюшного отдела аорты в боковой проекции, эхокардиография и УЗИ поверхностных сосудов. Также существуют и другие, реже применяемые методы визуализации сосудистой кальцификации: внутрикоронарное ультразвуковое исследование сосудов, оптическая когерентная томография [52].

Количественная оценка кальцификации коронарных артерий с помощью баллов по шкале Агатстон оценивается при выполнении КТ сердца [53]. Рассчитывается взвешенный балл, основанный на самой высокой плотности кальцификата для данной коронарной артерии (рис. 4). Плотность измеряется в единицах Хаунсфилда, присваивается 1 балл для 130–199 HU, 2 для 200–299 HU, 3 для 300–399 HU, и 4 для 400 HU и выше. Этот результат умножается на площадь кальцификата (в мм²).

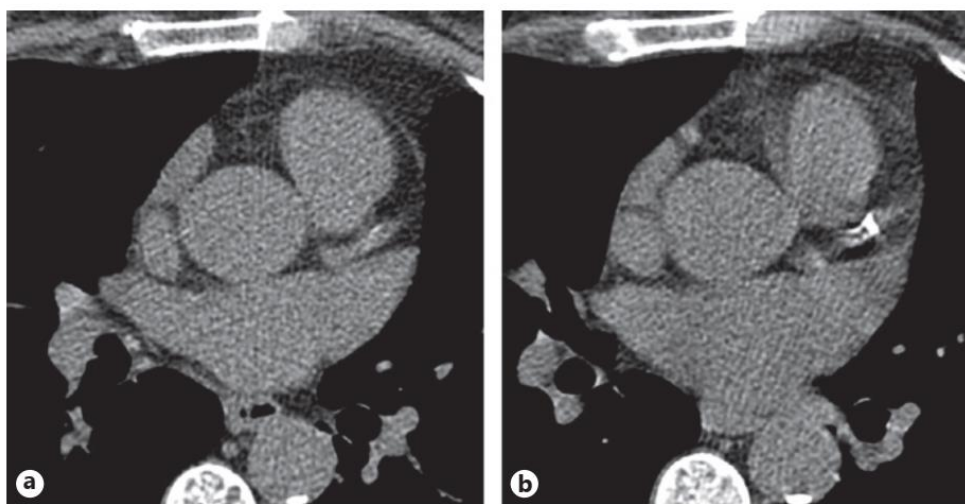


Рисунок 4. Компьютерная томография сердца у пациентки 49 лет с вторичным гиперпаратиреозом. а) кальцификация левой нисходящей артерии оценена по шкале Агатстон 27 баллов. б) Эта же пациентка через 2 года консервативной терапии. Видно увеличение выраженности кальцификации, оценка по Агатстон составила 214 баллов [54].

Балльная шкала Adragão – оценка подвздошных, бедренных, радиальных сосудов и сосудов пальцев, которые визуализированы с помощью рентгенографии рук и таза [55]. Окончательный результат ранжируется от 0 до 8 баллов (от 0 до 4 для таза и от 0 до 4 баллов для рук).

Полуколичественная шкала Каупилла используется для оценки кальцификации брюшного отдела аорты [56]. Для этого необходима боковая рентгенограмма брюшной полости с захватом позвонков от T10 до S2. Балл от 1 до 3 присваивается в зависимости от протяженности кальцификации на различных участках брюшной аорты (рис. 5). Анализируются передний и задний отделы аорты, суммарный балл может составлять от 0 до 24.

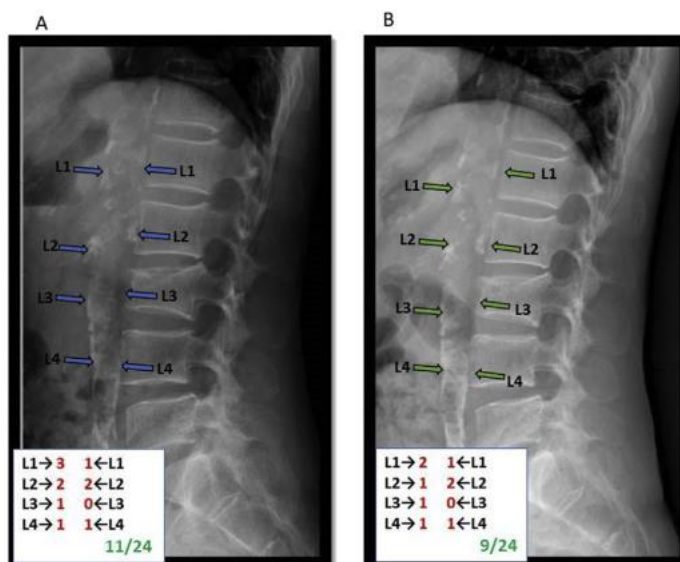


Рисунок 5. Боковая рентгенография поясничного отдела позвоночника. Видна кальцификация брюшного отдела аорты (общая кальцификация) и приведена оценка по баллам Каупилла до паратиреоидэктомии (А) и через 1 год после операции (В) [57]

1.11 Клиническое значение сосудистой кальцификации.

Клиническое значение кальцификации зависит от анатомического расположения сосуда, гистологической локализации кальцификата (медиа или интима), а также типа кальцификации (микрокальцификаты или протяженное поражение сосудистой стенки).

Кальцификация коронарных артерий увеличивает сердечно-сосудистый риск, и дает дополнительную информацию для стратификации риска таких пациентов.

Кальцификация крупных сосудов, таких как аорта, увеличивает жесткость артериальной стенки и способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58].

Оценивать прогностическую ценность кальцификации среди пациентов с ХБП сложнее по сравнению с общей популяцией, потому что существует два гистологических типа кальцификации с различным патогенезом и клиническим значением. Нельзя с уверенностью сказать, что оба эти типа кальцификации приводят к увеличению смертности, так как стандартными визуальными методами сложно различить локализацию кальцинатов в сосудах [30].

Также клинически важна микроструктура кальцификатов. Кристаллы гидроксиапатита могут формировать как микрокристаллы, так и протяженные структуры. Протяженные структуры способны поддерживать покрышку атеросклеротической бляшки и стабилизировать ее, предотвращая ее разрыв. Напротив, микрокальцинаты уменьшают прочность атеросклеротической бляшки и повышают риск её повреждения из-за механического стресса, вызываемого артериальным давлением. Но такую кальцификацию сложно выявить существующими методами визуализации, поэтому сложно оценить ее клиническое значение [59].

1.12 Поражение клапанов сердца.

У пациентов с терминальной ХБП часто наблюдается поражение клапанов сердца, которое проявляется их утолщением, а также кальцификацией. Наиболее часто поражаются аортальный и митральный клапаны. В отличие от них, поражение трехстворчатого и легочного клапанов встречается редко.

Предрасполагающими факторами поражения клапанов являются повышенное кальций-фосфорное произведение, гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что наблюдается при вторичном ГПТ.

Наличие кальцификации клапанов сердца также является маркером общей сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП [60].

Кальцификация фиброзного кольца митрального клапана - это медленный дегенеративный процесс, который может привести к стенозу митрального клапана [61].

Кальцификация аортального клапана наблюдается у 25-55% пациентов на гемодиализе и встречается на 10-20 лет раньше, чем в общей популяции. [62]. На её развитие влияют те же факторы, что и на развитие кальцификации митрального клапана.

1.13 Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза.

Тяжелым называется гиперпаратиреоз, при котором наблюдается постоянное значительное повышение уровня ПТГ, которое не может быть скорректировано консервативной терапией (витамином Д и кальцимитетиками). Считается, что повышение уровня ПТГ выше 100 пмоль/л у симптомных пациентов является показанием для ПТЭ [10].

Наиболее частыми симптомами тяжелого ВГПТ являются боль в костях и суставах, переломы, слабость в проксимальных мышцах конечностей, кожный зуд, кальцифилаксия, спонтанные разрывы сухожилий.

Паратиреоидэктомия является эффективной стратегией для лечения симптомов тяжелого ГПТ. В исследовании были определены различные электролитные показатели и было показано, что медиана содержания кальция упала от 2,4 до 2 ммоль/л, а медиана концентрация фосфатов сыворотки снизилась от 2,2 до 1,2 ммоль/л после ПТЭ. [63]. Также было показано, что ПТЭ эффективно в лечении таких симптомов ГПТ как боль костей и суставов, а также при мышечной слабости. В исследовании у 95% пациентов после ПТЭ значительно уменьшилась костная боль [64].

Сосудистая кальцификация была ассоциирована с более высоким уровнем ПТГ, при этом прогрессирование уменьшилось после ПТЭ [57].

Существуют исследования, которые показали, что ПТЭ ассоциирована с увеличением выживаемости [65]. В одном исследовании 150 пациентов на диализе, которым была произведена ПТЭ сравнивали с 1044 пациентами, которым такая операция не была сделана. Через 3,6 лет было показано, что ПТЭ ассоциирована со сниженной смертностью (HR=0,68, 95% ДИ: 0,52-0,89) [66].

Повышение выживаемости, вероятно, связано с уменьшением сердечно-сосудистой смертности. В исследовании пациенты, которым была проведена ПТЭ, сравнивались с контрольной группой без ПТЭ, несмотря на тяжелое течение ВГПТ. Было показано, что в исследуемой группе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была ниже на 41%, а смертность от всех причин ниже на 34% в течение одного года после ПТЭ по сравнению с контрольной группой [67].

Анализ литературы показал, что сосудистая кальцификация является актуальной проблемой для пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. Оценка кальцификации различными методами, а также выявление факторов риска ее прогрессирования важно для выбора тактики ведения таких пациентов.

2. Материалы и методы исследования

Проспективное исследование проводилось на базе отделения нефрологии и диализа, отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Пирогова в период с мая 2019 г. по декабрь 2022 г.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Общая характеристика пациентов

Параметр	n=55
Возраст, лет	49±13
Мужчины	44% (24 человека)
Женщины	56% (31 человек)
Диализный стаж, месяцы	71 [Q1-Q3: 31; 110, от 5 до 234]
Коморбидность, баллы CIRS	7 [Q1-Q3: 5; 9, от 2 до 15]
ИМТ, кг/м ²	25 [Q1-Q3: 23; 28, от 18 до 37].

В исследование включено 55 пациентов с тяжелым ВГПТ, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом по поводу терминальной стадии ХБП (средний возраст 49±13 лет). Из них мужчин 24 (44%) и женщин 31 (56%). Медиана диализного стажа составляла 71 [Q1-Q3: 31; 110] месяц. У всех пациентов имелись показания к проведению паратиреоидэктомии по поводу тяжелого вторичного гиперпаратиреоза.

Для оценки имеющегося коморбидного фона пациентов была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) в модификации Миллера [68]. В целом пациенты в нашем исследовании характеризовались

выраженной коморбидностью: медиана индекса коморбидности, оцененная в баллах по шкале CIRS, составила 7 баллов [Q1-Q3: 5; 9, от 2 до 15].

У 18% пациентов в анамнезе были перенесенные сердечно-сосудистые события (ОИМ, ОНМК), у 9% в качестве сопутствующего заболевания был сахарный диабет, а патологические переломы и разрывы или отрывы сухожилий имели 13% пациентов.

Пациенты исходно получали сопроводительную терапию минеральных и костных нарушений при ХБП, при этом кальцимитетики получали 51% пациентов, аналоги витамина D – 62%, некальциевые ФСП – 55%, кальцийсодержащие ФСП – 31%.

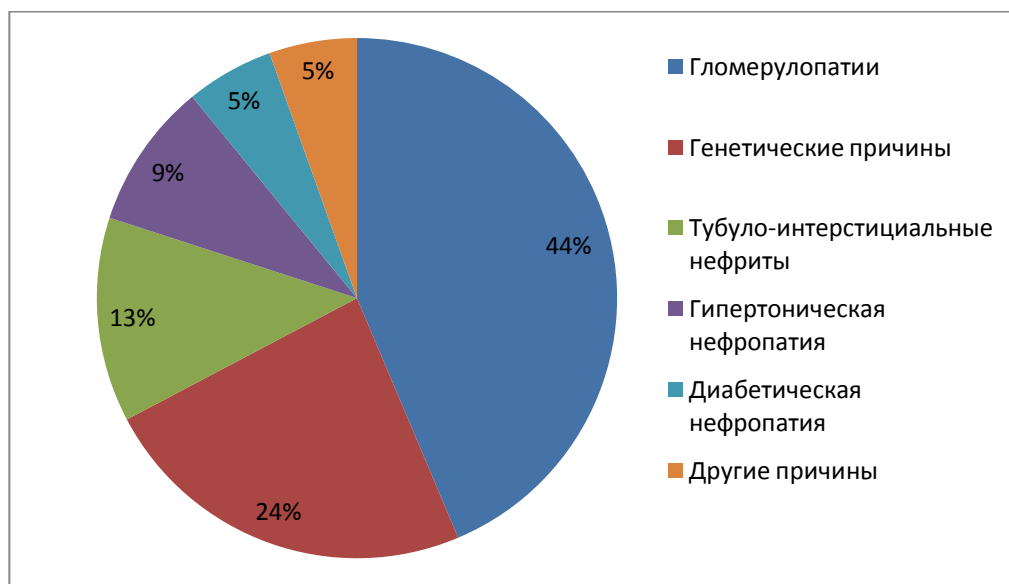


Рисунок 6. Причины развития хронической болезни почек у пациентов.

Причины ХБП представлены на рис. 6. Из этих данных видно, что основной причиной ХБП, приведшей к утрате функции почек у данных пациентов, являлись гломерулопатии различного генеза. При этом генетические причины (например, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек) были причиной развития терминальной ХБП у четверти пациентов. Тубулоинтерстициальные нефриты (напр., хронический пиелонефрит) были у меньшего числа пациентов – у 13%. К другим

причинам (5%) относились аномалии развития почек, повреждение почек на фоне ВИЧ-инфекции и нефропатия смешанного генеза.

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст старше 18 лет
2. Заместительная терапия методом поддерживающего гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа
3. Вторичный гиперпаратиреоз, рефрактерный к медикаментозной терапии, определяемый как персистирующий уровень ПТГ сыворотки > 80 пмоль/л в сочетании с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, при наличии одной или более увеличенных (> 10 мм) паращитовидных желез, визуализированных при помощи УЗИ и/или КТ.

Критерии исключения

1. Пациенты, имеющие первичный гиперпаратиреоз как установленную причину терминальной стадии ХБП

Методы исследования:

При включении в исследование пациентам выполнялись лабораторные анализы (уровень общего и ионизированного кальция, фосфатов, ПТГ, щелочной фосфатазы), а также проводилась оценка сосудистой кальцификации с использованием двух методов.

Индекс общей кальцификации (ОК) определяли с помощью выполнения боковой рентгенографии брюшного отдела аорты с полуколичественным подсчётом по методу Kaupila [48].

По этому методу подсчет индекса ОК проводится рентгенологом вручную, оценивается кальцификация стенки брюшной аорты в проекции L1-L4, разделенная на сегменты, соответствующие позвонкам, отдельно оценивается передняя и задняя стенка.

0 - нет отложений кальция в проекции брюшной аорты

1 - незначительная кальцификация менее 1/3 протяженности сегмента

- 2 - кальцификация 1/3 – 2/3 протяженности сегмента
- 3 - кальцификация более 2/3 протяженности сегмента.

Диапазон возможных значений: от 0 до 24.

Интерпретация степени поражения брюшного отдела аорты проводилась следующим образом:

- 0 ед. – минимальная кальцификация
- 1 – 4 ед. - легкая кальцификация
- 5 - 11 ед. - умеренная кальцификация
- > 12 ед. - тяжелая кальцификация

Для количественной оценки степени кальцификации коронарных артерий проводили компьютерную томографию сердца без применения внутривенного контрастирования с подсчетом индекса коронарной кальцификации (КК).

Индекс КК вычисляли по методике, предложенной Agatston [45], путем умножения площади кальцинированного поражения коронарной артерии на условный фактор плотности, выраженный в единицах Хаунсфилда.

Интерпретация индекса КК проводилась следующим образом:

- 0-10 AU – минимальная кальцификация
- 11-100 AU - легкая кальцификация
- 101-400 AU - умеренная кальцификация
- > 400 AU - тяжелая кальцификация

Пациентам была выполнена паратиреоидэктомия (ПТЭ) в одном из двух вариантов.

Субтотальная ПТЭ состоит в резекции паращитовидных желез с оставлением небольшого участка визуально наименее изменённой ПЩЖ.

Тотальная ПТЭ проводится по модификации методики, описанной Wells [69], и состоит в удалении всех найденных ПЩЖ и аутотрансплантации фрагментов наименее изменённой ПЩЖ в плечелучевую мышцу предплечья.

Послеоперационное ведение пациентов включало назначение препаратов кальция и препаратов активной формы витамина Д для купирования синдрома «голодной кости». Для оценки эффективности ПТЭ в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки) проводился мониторинг уровней ПТГ и ионизированного кальция.

Через 18 месяцев наблюдения пациенты были приглашены для повторного выполнения лабораторных анализов (уровень ПТГ, общего кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы) и рентгенологических исследований (КТ сердца и боковая рентгенография брюшного отдела аорты).

Статистический анализ данных.

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка.

Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Для сравнения динамики лабораторных и инструментальных показателей до и после ПТЭ был использован критерий Уилкоксона или парный t критерий.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент

ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции ρ , его 95% доверительный интервал и p -значение. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовались показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с расчетом границ 95% ДИ.

Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводились с использованием программ GraphPad Prism v.9.0.0 (разработчик - GraphPad Software) и Microsoft Excel 2016. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

3. Результаты исследования

3.1 Дооперационная оценка лабораторных показателей и сосудистой кальцификации

Результаты лабораторных анализов пациентов перед ПТЭ приведены в таблице 3.

Таблица 3

Лабораторные показатели пациентов до паратиреоидэктомии

Параметр	Среднее значение (или медиана) у пациентов (n=55)	Целевые значения [10]
Кальций общий, ммоль/л	2,41±0,23	2,1-2,5
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,17±0,11	1,1-1,3
Фосфаты, ммоль/л	1,9±0,5	0,87-1,49
ПТГ, пмоль/л	132,1 [Q1-Q3: 92,3; 184, от 26 до 493]	16,5-33
Щелочная фосфатаза, Ед/л	132,1 [Q1-Q3: 85,9; 218,4]	Мужчины 53-128 Женщины 42-98

Как следует из данных, представленных в таблице 3, в предоперационном периоде все пациенты имели выраженные нарушения минерального и костного обмена. Так, медиана ПТГ превышала верхнюю границу нормы этого показателя в 4 раза, уровни фосфатов и щелочной фосфатазы были также повышены.

Медиана КК у пациентов до операции составила 458 [Q1-Q3: 14; 2127, от 0 до 17692] AU по шкале Агатстон. При этом КК 0 баллов наблюдалась у

20% (n=11) пациентов, а КК более 5000 единиц – у 9% пациентов (n=5). Медиана ОК по шкале Каупилла составила 1 балл [Q1-Q3: 0; 6, от 0 до 20]. Однако при этом у 47% (n=26) пациентов было отмечено отсутствие ОК по шкале Каупилла, что гораздо выше, чем по данным КТ.

Результаты оценки распространенности КК у пациентов, полученные по данным КТ сердца, приведены в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов по уровню коронарной кальцификации.

Выраженность кальцификации по Агатстон	Число пациентов
0-10 AU (минимальная)	12 (22%)
11-100 AU (легкая)	10 (18%)
101-400 AU (умеренная)	3 (5%)
> 400 AU (тяжелая)	30 (55%)

Выполнение КТ сердца позволяет оценивать поражения отдельных коронарных сосудов. Так, поражение левой коронарной артерии имелось у 47% пациентов, передней нисходящей артерии – у 75% пациентов, левой огибающей артерии – у 51%, правой коронарной артерии - у 53% пациентов. Также по данным КТ оценивались поражения клапанов сердца. У 33% пациентов имелись кальцификация митрального и аортального клапанов.

Распространенность и выраженность сосудистой кальцификации по результатам полуколичественного метода Каупилла, оцененная на основании данных боковых рентгенограмм, представлена в таблице 5.

Распределение пациентов по уровню общей кальцификации.

Выраженность кальцификации по Каупилла	Число пациентов
0 ед. (отсутствие)	26 (47%)
1-4 ед. (легкая)	12 (22%)
5-11 ед. (умеренная)	11 (20%)
>12 ед. (тяжелая)	6 (11%)

Стоит отметить, что 55% всех пациентов имели выраженную кальцификацию коронарных сосудов (>400 единиц по баллам Агатстон), в то время как по данным рентгенологического обследования только 11 % из общего числа пациентов имели выраженную кальцификацию аорты (>12 единиц Каупилла).

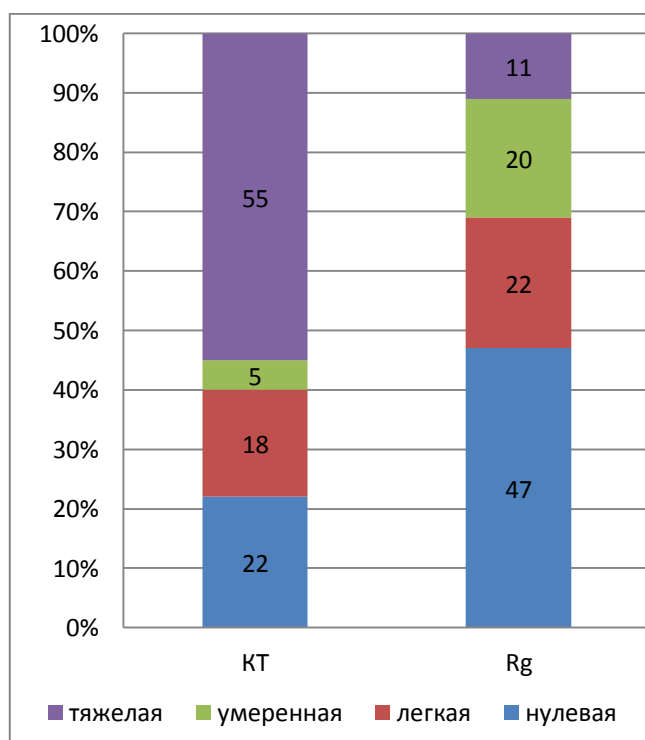


Рисунок 7. Распространенность сосудистой кальцификации по данным КТ и рентгенографии.

Найдена умеренная корреляция между КК и возрастом пациентов ($r = 0,557$, 95% ДИ: 0,335; 0,720, $p < 0,0001$) и стажем диализа ($r = 0,467$, 95% ДИ: 0,223; 0,656, $p = 0,0003$).

Выявлена умеренная корреляция между ОК и возрастом пациентов ($r = 0,592$, 95% ДИ: 0,378; 0,745, $p < 0,0001$), а также стажем диализа ($r = 0,316$, 95% ДИ: 0,044; 0,544, $p = 0,02$).

Выявлена умеренная положительная корреляция между значениями индексов КК и ОК ($r = 0,474$, 95% ДИ: 0,252; 0,648, $p = 0,0001$) (рис. 8).

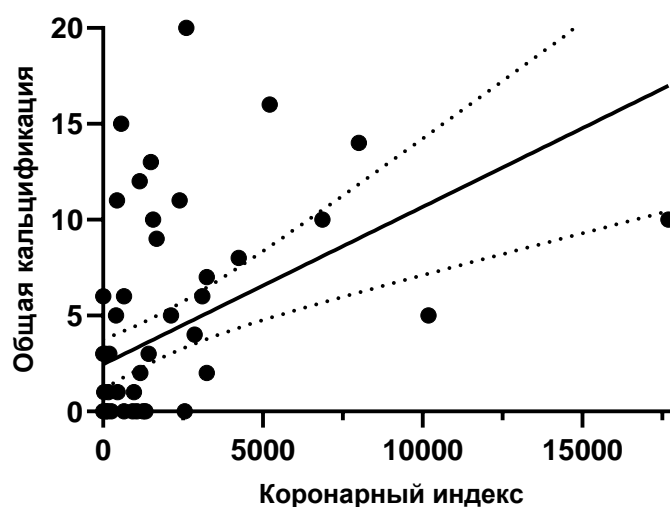


Рисунок 8. Корреляционные взаимосвязи общей и коронарной кальцификации. $r = 0,474$, 95% ДИ: 0,252; 0,648, $p = 0,0001$

Не было обнаружено взаимосвязи кальцификации (КК и ОК) и уровня общего кальция ($p = 0,9$), ионизированного кальция ($p = 0,9$), уровнем фосфата ($p = 0,99$), уровнем паратиреоидного гормона ($p = 0,6$) и щелочной фосфатазой ($p = 0,99$).

3.2 Динамическая оценка пациентов через 18 месяцев

Через 18 месяцев после ПТЭ пациенты были приглашены на повторное обследование, которое включало в себя лабораторные анализы, проведение КТ и рентгенографии.

На момент проведения данного исследования 33 пациента закончили наблюдение (рис. 9).

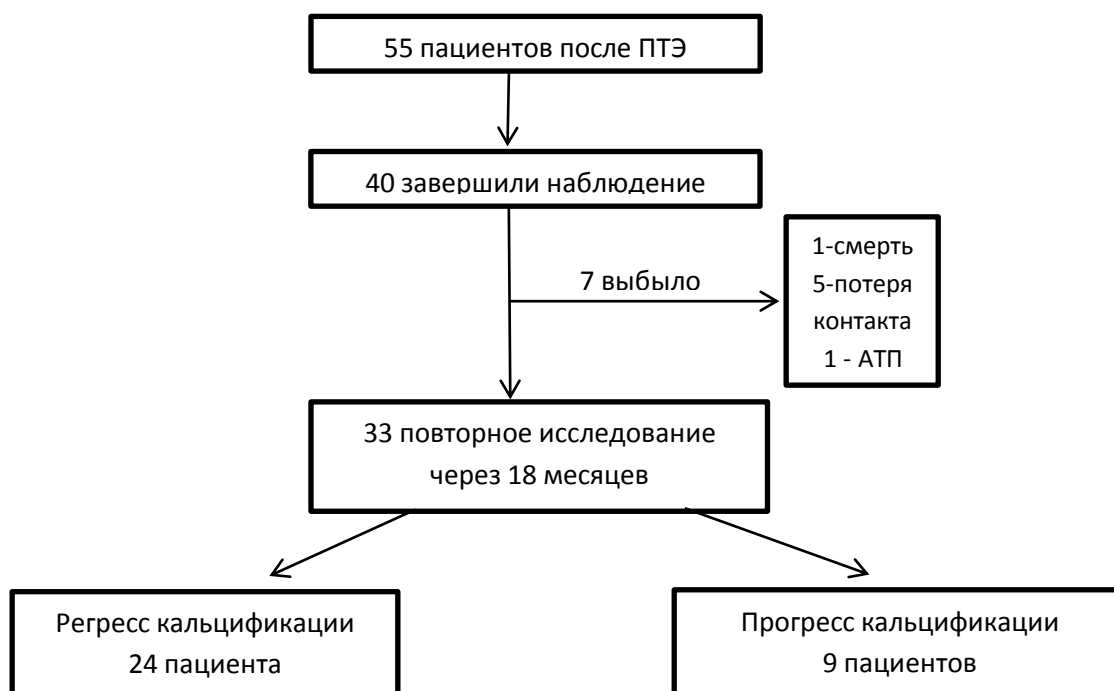


Рисунок 9. Дизайн исследования

Лабораторные показатели пациентов через 18 месяцев после ПТЭ приведены в таблице 6.

Таблица 6

Лабораторные показатели через 18 месяцев после паратиреоидэктомии.

Параметр	Среднее значение (медиана) у пациентов (n=33)	Норма [10]
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,32	2,1-2,5
Фосфаты, ммоль/л	1,6±0,5	0,87-1,49
ПТГ, пмоль/л	6,8 [Q1-Q3: 2,2; 17,4]	16,5-33
Щелочная фосфатаза, Ед/л	54 [Q1-Q3: 45; 68]	Мужчины 53-128 Женщины 42-98

Как видно из таблицы 6, ПТЭ приводила к значимому снижению уровню ПТГ ($p < 0,001$) и ЩФ ($p < 0,001$), при этом уровень фосфатов и общего кальция до и после операции значимо не изменились ($p = 0,16$ и $p = 0,3$ соответственно)

Через 18 месяцев медиана КК была 491 [Q1-Q3: 58; 1956, от 0 до 30014] AU по шкале Агатстон. Медиана ОК составила 3 [Q1-Q3: 0; 10, от 0 до 20] единиц по Каупилла.

Динамика индексов КК и ОК через 18 месяцев после оперативного вмешательства приведена на рис. 10.

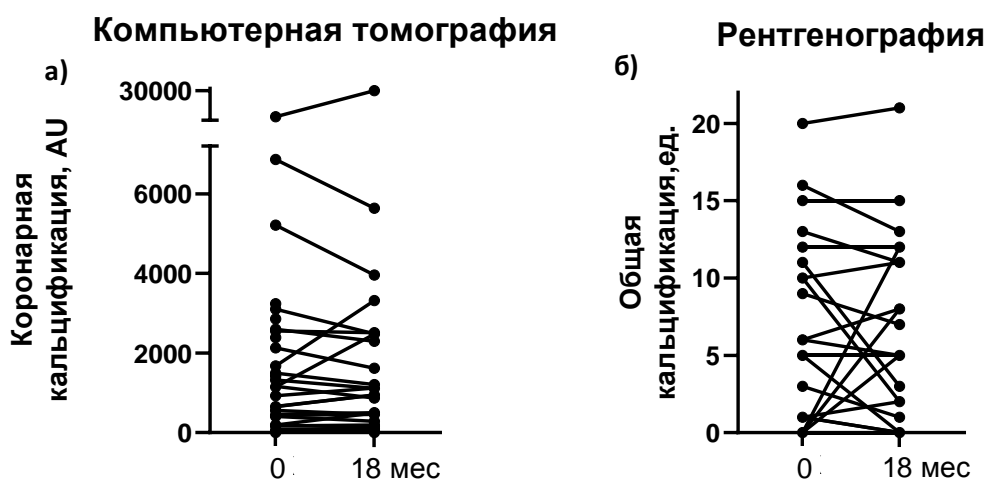


Рисунок 10. Динамика коронарной (а) и общей (б) кальцификации у пациентов через 18 месяцев.

Однако как можно судить из рис. 10, динамика как КК, так и ОК значительно различается у разных пациентов.

Для более детального изучения факторов, которые способствуют прогрессированию кальцификации, была взята оценка КК по данным компьютерной томографии, так как этот метод более чувствительный, чем рентгенография. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа – прогрессирование КК не более чем на 50 единиц или регресс (24 человека) и группа II – с нарастанием индекса КК более чем на 50 единиц за 18 месяцев (9 человек) (таблица 7).

Пациенты со значимым прогрессированием КК были старше: средний возраст пациентов этой группы составил 59 ± 11 лет, в то время как средний возраст другой группы составил 46 ± 12 лет ($p=0,0128$). Также пациентам с прогрессированием было свойственно иметь более высокий уровень общего кальция сыворотки ($2,57 \pm 0,24$ против $2,29 \pm 0,32$ ммоль/л, $p=0,0267$) и щелочной фосфатазы ($69,8$ [Q1-Q3: 62,8, 96,0] и $51,7$ [Q1-Q3: 41,4; 57,1] Ед/Л, $p=0,003$). В однофакторном анализе не было обнаружено статистически значимых различий между группами по диализному стажу ($p=0,53$), уровню фосфата ($p=0,54$), уровню ПТГ ($p=0,32$), индексу коморбидности ($p=0,63$).

Таблица 7

Сравнительная оценка лабораторных показателей у больных I и II группы

Параметр	1 группа	2 группа	p
Возраст, лет	46 ± 12	59 ± 11	0,0128*
Коморбидность CIRS, баллы	13 [Q1-Q3: 11; 15]	13,5 [Q1-Q3: 11,5; 15]	0,63
Диализный стаж, месяц	74 [Q1-Q3: 23; 137]	67 [Q1-Q3: 37; 157]	0,53
Общий кальций, ммоль/л	$2,29 \pm 0,32$	$2,57 \pm 0,24$	0,0267*
Фосфаты, ммоль/л	1,6 [Q1-Q3: 1,3; 2,1]	1,4 [Q1-Q3: 1,3; 1,8]	0,54
ПТГ	5,6 [Q1-Q3: 2,1; 12,7]	15,9 [Q1-Q3: 2,9; 27,2]	0,32
Щелочная фосфатаза, Ед/л	51,7 [Q1-Q3: 41,4; 57,1]	69,8 [Q1-Q3: 62,8; 6,1]	0,003*

Риск прогрессии КК не был ассоциирован с типом операции (тотальная или субтотальная ПТЭ): RR=1,11 [95% ДИ: 0,71; 1,8], OR=1,48 [95% ДИ: 0,3; 5,7], p=0,708.

3.3 Клинический случай.

Пациент З. 1970 года рождения, поступил в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова для плановой паратиреоидэктомии по поводу тяжелого вторичного гиперпаратиреоза. В 1993 года ему был выставлен диагноз мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и были выявлены показания для начала заместительной почечной терапии методом программируемого гемодиализа. Через год ему была сделана трансплантация аллогенной почки. Трансплантат хорошо выполнял свою функцию в течение 7 лет, после чего начали проявляться признаки почечной недостаточности. В 2001 году пациент вернулся на заместительную почечную терапию гемодиализом. Стаж гемодиализа на момент поступления составлял 214 месяцев (примерно 18 лет).

Из сопутствующих заболеваний были постоянная форма фибрилляции предсердий, язвенная болезнь желудка, хронические вирусные гепатиты В и С. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на слабость, боли в костях и суставах. По лабораторным показателям: превышение уровня ПТГ в 3,5 раза выше верхней границы нормы, гиперфосфатемия. По данным КТ выраженность КК составил 6865 баллов по шкале Агатстон (рис. 11). По данным боковой рентгенографии ОК составила 10 баллов по шкале Каупилла.



Рисунок 11. КТ сердца пациента 3. до паратиреоидэктомии. Индекс коронарной кальцификации составил 6865 баллов по Агатстон. Видно поражение передней левой нисходящей артерии и правой коронарной артерии.

Пациенту была сделана тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией тканей ПЩЖ в мышцу предплечья. Послеоперационный период осложнился парезом голосовых связок, который самопроизвольно разрешился через неделю после операции. В послеоперационном периоде пациенту производилась непрерывная инфузия раствора глюконата кальция для предотвращения развития синдрома голодных костей.

Через 18 месяцев пациент пришел на повторное обследование. Уровень ПТГ находился в пределах нормы, остальные показатели минерально-костного обмена также были в пределах нормы. По данным КТ был замечен регресс КК, балл по шкале Агатстон составил 5642, то есть он уменьшился на 1223 единицы. ОК также уменьшилась и составила 2 балла по Каупилла (уменьшение на 8 единиц). За эти 18 месяцев у пациента не наблюдались нежелательные эффекты, связанные с операцией и вызванные гипокальциемией – не было переломов костей и разрывов сухожилий, не

было эпизодов тяжелой гипокальциемии, которая привела бы к госпитализации. Пациент на постоянной основе принимает не кальций-содержащие ФСП (севеламер).

Таким образом, представленный случай показывает, что у пациента с сильно выраженной кальцификацией коронарных сосудов после ПТЭ наблюдалась регрессия кальцификации и улучшение качества жизни.

4. Обсуждение результатов

Пациенты с ХБП, находящиеся на гемодиализе, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что требует постоянного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы. Выявление сосудистой кальцификации является важным этапом в оценке состояния таких больных и необходимо для выбора тактики их лечения.

Наше исследование посвящено оценке кальцификации сосудов у пациентов с ХБП и тяжелым ВГПТ, находящихся на программном гемодиализе, а также её динамики после хирургического лечения ВГПТ. В исследовании были использованы два метода оценки сосудистой кальцификации – КТ сердца и рентгенография брюшного отдела аорты. Также была оценена зависимость сосудистой кальцификации от различных параметров.

В данной работе была найдена связь между выраженностью сосудистой кальцификации (КК и ОК) и возрастом пациентов, а также их диализным стажем. Пациенты старшего возраста имели более выраженную кальцификацию сосудов, что согласуется с другими работами [29, 34]. Это может быть связано как с кальцификацией медиа сосудов, так и с атеросклеротическим поражением сосудов и последующей кальцификацией интимы, которое усиливается с возрастом. Стаж диализа также оказал свое влияние на выраженность сосудистой кальцификации, что связано с субоптимальными концентрациями уремических токсинов у всех пациентов, находящихся на диализе. Эти токсины вызывают воспаление сосудистой стенки и последующие преобразования, ведущие к отложению кальция в сосудистой стенке. Полученные данные согласуются с другими работами, посвященными исследованию кальцификации пациентов на диализе [40].

Была найдена положительная корреляция индексов ОК и КК. Важно отметить, что по данным КТ нулевая кальцификация была у 22% пациентов, а по данным рентгенографии – у 47 % пациентов. Это связано с тем, что КТ

является более чувствительным методом для оценки сосудистой кальцификации. Однако у него есть и недостатки – высокая стоимость и большая лучевая нагрузка, что затрудняет использование КТ в качестве скрининга [43]. Рентгенография, наоборот, является более дешевым и доступным методом исследования с меньшей лучевой нагрузкой. Однако ориентируясь по данным рентгенографии можно недооценить степень поражения сосудов, что может привести к выбору неверной тактики ведения таких пациентов. В работе [70] было исследовано 120 пациентов после ПТЭ с группой контроля (без операции), при этом у них период наблюдения был 38 месяцев. В работе [70] было зафиксировано прогрессирование кальцификации в обеих группах, однако его темп был значительно ниже в группе пациентов после ПТЭ. В числе ограничений исследования стоит отметить тот факт, что авторы использовали менее чувствительный, чем компьютерная томография метод – это рентгенография дуги аорты.

Не было найдено статистически значимой корреляции между уровнем кальцификации и лабораторными показателями (общий кальций, ионизированный кальций, фосфаты, уровнем паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазой).

Лечение ВГПТ включает в себя медикаментозную терапию, а при ее неэффективности выполняют ПТЭ. Всем пациентам проводилась ПТЭ в одном из двух вариантов: субтотальная или тотальная с аутотрансплантацией тканей железы. Через 18 месяцев после операции пациенты приглашались для повторного обследования.

После операции уровни ПТГ и щелочной фосфатазы значительно снизились у пациентов, что закономерно и являлось целью операции [65]. Снижение уровней кальция и фосфатов спустя 18 месяцев после ПТЭ по сравнению с дооперационными значениями были статистически не значимы.

По данным рентгенологических методов исследования через 18 месяцев изменения сосудистой кальцификации носили разнонаправленный характер. У части пациентов был регресс кальцификации, в то время как у других – ее прогрессирование. Исходя из этих данных, были выделены 2 группы пациентов – с прогрессией кальцификации и ее стабилизацией либо уменьшением. При сравнении этих 2 групп были обнаружены статистически значимые различия в возрасте пациентов, уровне общего кальция и щелочной фосфатазы. Пациенты в группе прогрессирования были старше, что вносит свой вклад в сосудистую кальцификацию, вызванную как ее прогрессированием на фоне ХБП, так и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Уровень щелочной фосфатазы снизился за счет уменьшения активности ПТГ, так как при этом активность костного обмена. Уровень кальция снизился, что важно клинически, так как такое снижение возможно приводит к уменьшению прогрессирования кальцификации [63, 64, 65].

Важно отметить, что уровень кальция в сыворотке не отражает локальных концентраций кальция в тканях, так как при воспалении эти местные уровни могут быть значительно выше. В местах воспаления кальцификация может возникнуть даже в отсутствии гиперкальциемии, гиперфосфатемии или повышенного кальций-фосфорного произведения. Также важно отметить, что пациенты с ХБП могут иметь в целом положительный баланс по кальцию при нормальной концентрации кальция в крови [34].

Ограничения нашего исследования состояли в следующем: отсутствие контрольной группы и малый объем выборки, пациентам не измерялся уровень витамина Д, пациенты были из разных центров гемодиализа, где тактика ведения таких пациентов может различаться, так как универсальных рекомендаций на настоящий момент не существует.

Выводы

1. Распространённость сосудистой кальцификации у пациентов на диализе, имеющих тяжелый вторичный гиперпаратиреоз высока и составляет 78% для коронарной кальцификации и 53% для общей кальцификации.
2. Выраженность сосудистой кальцификации связана с возрастом и диализным стажем больных, но не связана с лабораторными показателями, отражающими состояние минерального и костного обмена.
3. Применение в клинической практике только рентгенографии с использованием полуколичественного метода для оценки сосудистой кальцификации может приводить к недооценке её истинной распространенности.
4. Факторами риска прогрессирования сосудистой кальцификации после хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза являются более старший возраст, повышенные уровень общего кальция и щелочной фосфатазы.

Список использованной литературы

1. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2022; 24(4): 255-329
2. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек, 2021 г. Электронный ресурс. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
3. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192895.
4. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007; 71(1): 31-38.
5. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3): 519-530.
6. John P. Bilezikian, T. John Martin, Thomas L. Clemens, Clifford Rosen. *Principles of Bone Biology*, Academic Press, 2019, 4th edition
7. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Часть 1. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия. *Нефрология и диализ*. 2023. 25(1):36-56

8. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(2): 216-224.
9. D'Amour P, Rakel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 283-289.
10. Национальные рекомендации: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. 2015 г. Электронный ресурс. <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>
11. Кислый П. Н. Факторы риска развития гипокальцемии после паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреоз у диализных пациентов". Дисс. канд. мед. наук. 2023. - 174 с.
12. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney. *Kidney Int*. 2007; 71(1): 31-38.
13. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(7): 2205-2215.
14. Sprague SM, Martin KJ, Coyne DW. Phosphate Balance and CKD-Mineral Bone Disease. *Kidney Int Rep*. 2021; 6(8): 2049-2058.
15. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3(12): 1947-1953.

16. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(5): 663-679.
17. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Макарова О.В., Земченков Г.А., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю., Румянцев А.Ш. Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей. *Нефрология и диализ.* 2018. 20(4): 366-377.
18. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996; 97(11): 2534-2540.
19. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(4): 913-921.
20. Xiang, Zeli et al. "Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism." *Frontiers in pharmacology* vol. 13 1020858. 4 Oct. 2022,
21. Agoro R, Ni P, Noonan ML, White KE. Osteocytic FGF23 and Its Kidney Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 592
22. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015;88(6):1304-1313.
23. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2): 349-360.
24. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011; 305(23): 2432-2439.

25. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1059179.
26. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014; 6(6): 744-759.
27. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(14): 1823-1838.
28. Закирова Л.Ф., Сигитова О.Н. Структура причин хронической болезни почек и летальности пациентов, получающих программный гемодиализ. *Нефрология и диализ*. 2013. 15(4): 345.
29. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol*. 2004;17(2):205-215.
30. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall?. *Kidney Int*. 2017;91(4):808-817.
31. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial*. 2019; 32(6): 553-561.
32. Huybers S, Bindels RJ. Vascular calcification in chronic kidney disease: new developments in drug therapy. *Kidney Int*. 2007; 72(6): 663-665.
33. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*. 2017; 21(4): 30-39.

34. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, et al. Pro: cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(3): 345-351.
35. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem*. 2003; 278(24): 22144-22152.
36. Coen G, Manni M, Agnoli A, et al. Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J*. 2006; 52(2): 150-156.
37. Fusaro M, Tondolo F, Gasperoni L, et al. The Role of Vitamin K in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep*. 2022; 20(1): 65-77.
38. Kim HJ, Kang E, Oh YK, et al. The association between soluble klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1): 51.
39. Ter Braake AD, Shanahan CM, de Baaij JHF. Magnesium Counteracts Vascular Calcification: Passive Interference or Active Modulation?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37(8): 1431-1445.
40. Ren SC, Mao N, Yi S, et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: An Update and Perspective. *Aging Dis*. 2022;13(3):673-697.
41. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1345-1356.
42. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*. 1997; 77(1): 37-43.

43. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(4): 695-701.
44. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342(20): 1478-1483.
45. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005;68(4):1815-1824.
46. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16(3): 290-298.
47. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8): 1805-1812.
48. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, Zheng JQ, Yen TH, Lu KC. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 2803579.
49. Lu JR, Yi Y, Xiong ZX, et al. The Study of Low Calcium Dialysate on Elderly Hemodialysis Patients with Secondary Hypoparathyroidism. *Blood Purif*. 2016; 42(1): 3-8.
50. Pethő ÁG, Tapolyai M, Browne M, Fülöp T. Hypomagnesemia as a Risk Factor and Accelerator for Vascular Aging in Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Metabolites*. 2023; 13(2): 306.
51. Ketteler M., Block G., Evenepoel P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

- Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(1): 26-36.
- 52.Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии. *Нефрология.* 2018; 22(2): 50-58.
- 53.Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4): 827-832.
- 54.Ма Q, Su D, Liu F, Xing H, Han X, Ma D. Parathyroidectomy Influences Coronary Artery Calcium Score in Asymptomatic Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 2020;51(1):65-73.
- 55.Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(6): 1480-1488.
- 56.Кауппила LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997; 132(2): 245-250.
- 57.Chou FF, Chen JB, Huang SC, Chan YC, Chi SY, Chen WT. Changes in serum FGF23 and Klotho levels and calcification scores of the abdominal aorta after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2019; 218(3): 609-612.
- 58.Ohishi M, Tatara Y, Ito N, et al. The combination of chronic kidney disease and increased arterial stiffness is a predictor for stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2011; 34(11): 1209-1215.

59. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcherson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol*. 2016;594(11):2915-2927.
60. Wang AY, Ho SS, Wang M, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165(3): 327-332.
61. Varma R, Aronow WS, McClung JA, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol*. 2005; 95(6): 742-743.
62. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(4): 778-783.
63. 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.
64. Punch JD, Thompson NW, Merion RM. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg*. 1995; 130(5): 538-543.
65. Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Новокшенов К.Ю., Слепцов И.В., Кислый П.Н., Карелина Ю.В., Черников Р.А., Федотов Ю.Н. 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.

66. Sharma J, Raggi P, Kutner N, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):400-408.
67. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015;88(2):350-359.
68. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41(3): 237-248.
69. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery.* 1975; 78(1): 34-44.
70. Saeseow S, Vantanasiri K, Suvikapakornkul R, Sukarayothin T, Apirakkittikul N, Disthabanchong S. Parathyroidectomy is associated with slow progression of vascular calcification in maintenance haemodialysis patients: A propensity score-matched case-control study. *Nephrology (Carlton).* 2022; 27(4): 355-362.



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА — ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

Материалы
XXVI Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей

22 апреля 2023 года
Санкт-Петербургский государственный университет



ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

Золотых А. Н., студ.

Научные руководители: Шишкин А. Н., д.м.н., проф.,

Паршина Е. В., врач

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе и имеющих вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Высокий сердечно-сосудистый риск может быть частично связан с кальцификацией сосудов, в том числе коронарных.

Целью исследования была оценка распространенности сосудистой кальцификации у больных на диализе, а также связь демографических и лабораторных показателей и результатов лучевых методов исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 55 пациентов с тяжелым ВГПТ, находящихся на диализе (средний возраст 49 ± 13 лет). Медиана диализного стажа была 71 [Q1-Q3: 31; 110] месяц. Оценка сосудистой кальцификации производилась с помощью компьютерной томографии сердца (оценка по Agatston) и боковой рентгенографии поясничной области (оценка по Каурilla). Для всех пациентов были измерены уровни общего кальция, фосфата, паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы сыворотки.

Результаты. Найдена умеренная корреляция между сердечной кальцификацией и кальцификацией аорты и возрастом пациентов ($r = 0,557$, 95% ДИ: 0,335; 0,720, $p < 0,0001$ и $r = 0,592$, 95% ДИ: 0,378; 0,745, $p < 0,0001$ соответственно), а также стажем диализа ($r = 0,467$, 95% ДИ: 0,223; 0,656 $p = 0,0003$ и $r = 0,316$, 95% ДИ: 0,044; 0,544, $p = 0,02$ соответственно). Выявлена умеренная положительная корреляция между значениями коронарной кальцификации и кальцификации аорты ($r = 0,474$, 95% ДИ: 0,252; 0,648 $p = 0,0001$). Интересно отметить, что 60% всех пациентов имело вы-

раженную кальцификацию коронарных сосудов (> 400 единиц Agatston), в то время, как только 14,5% из всех имели выраженную кальцификацию аорты (> 10 единиц Каурilla). Не было обнаружено взаимосвязи кальцификации и уровнем общего кальция ($p=0,9$), ионизированного кальция ($p=0,9$), уровнем фосфата ($p=0,99$), уровнем паратиреоидного гормона ($p=0,6$) и щелочной фосфатазой ($p=0,99$).

Выводы: выраженность сосудистой кальцификации у пациентов на диализе положительно коррелирует с их возрастом и стажем диализа. Не обнаружено связи между лабораторными показателями и степенью выраженности сосудистой кальцификации. Оценка сосудистой кальцификации зависит от применяемых методов исследования, и значительно отличается по данным компьютерной томографии сердца и рентгена брюшного отдела аорты.

