

## Рекомбинантный паратиреоидный гормон человека в терапии гипопаратиреоза

А.К. ЕРЕМКИНА, Н.Г. МОКРЫШЕВА, Е.В. КОВАЛЕВА, Ю.А. КРУПИНОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Гипопаратиреоз — эндокринное заболевание, развивающееся вследствие недостатка или полного отсутствия паратиреоидного гормона (ПТГ), биологически активного 84-аминокислотного полипептида. Стандартная терапия хронического гипопаратиреоза включает пероральное использование солей кальция и активных метаболитов витамина D и направлена на поддержание баланса между оптимальной низконормальной концентрацией кальция в сыворотке крови и нормокальциурией. Не всегда использование традиционных схем лечения приводит к компенсации фосфорно-кальциевого обмена. До недавнего времени гипопаратиреоз был единственным эндокринным нарушением, для которого не применялась терапия рекомбинантным гормоном. На сегодняшний день синтезированы две формы рекомбинантного ПТГ, которые могут быть использованы в качестве патогенетической терапии гипопаратиреоза. Данный обзор посвящен заместительной терапии гипопаратиреоза с использованием как полноразмерной молекулы ПТГ(1—84), так и ее укороченной, но полностью активной, формы ПТГ (1—34). В данном обзоре будут рассмотрены этапы становления заместительной гормональной терапии гипопаратиреоза, обсуждены наиболее рациональные схемы дозирования препаратов, сравнение эффективности и безопасности, а также перспективы развития данного направления.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, паратгормон, рекомбинантный человеческий ПТГ 1—84, рекомбинантный человеческий ПТГ 1—34, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперкальциурия.

## Recombinant human parathyroid hormone in the therapy of hypoparathyroidism

A.K. EREMKINA, N.G. MOKRYSHEVA, E.V. KOVALEVA, Yu.A. KRUPINOVA

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Hypoparathyroidism is an endocrine disease that results from deficiency or complete absence of parathyroid hormone (PTH), a biologically active 84-amino acid polypeptide. Standard therapy for chronic hypoparathyroidism includes oral calcium salts and active vitamin D metabolites and is aimed at maintaining a balance between optimal near-normal serum calcium concentration and normocalcemia. Traditional treatment regimens not always lead to the compensation for calcium and phosphorus metabolism. Until recently, hypoparathyroidism is the only endocrine disorder that has not been treated with the recombinant hormone. To date, two recombinant PTH forms have been synthesized, which can be used as pathogenetic therapy for hypoparathyroidism. This review is dedicated to replacement therapy for hypoparathyroidism, by using both the full-length PTH molecule (1—84) and its shorter, but fully active, PTH form (1—34). This review considers stages in the developmental of hormone replacement therapy for hypoparathyroidism, discusses the most rational dosing regimens, and compares their efficacy and safety, as well as prospects for the development of this area.

**Keywords:** hypoparathyroidism, parathyroid hormone (PTH), recombinant human PTH (1-84), recombinant human PTH (1-34), hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypercalciuria.

ГПТ — гипопаратиреоз  
КЖ — качество жизни  
МПКТ — минеральная плотность костной ткани

ОЩЖ — околощитовидные железы  
ПТГ — паратиреоидный гормон

Гипопаратиреоз (ГПТ) — редкое эндокринное нарушение вследствие недостатка или полного отсутствия паратиреоидного гормона (ПТГ), биологически активного 84-аминокислотного полипептида, который выступает основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и воздействует непосредственно на костную ткань, почки и опосредованно на кишечник [1, 2].

Недостаточный уровень ПТГ приводит к нарушению минерального гомеостаза: гипокальциемии, гиперкальциурии, гипер-

фосфатемии и снижению уровня активного витамина D (1,25-дигидрокси витамин D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]) [3, 4]. Недостаточность ПТГ вызывает замедление резорбции кости и опосредованное повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [5]. К снижению уровня ПТГ, приобретенному или наследственно, в большинстве случаев приводит повреждение или удаление околощитовидных желез (ОЩЖ) при хирургических вмешательствах на шее и голове. Другие причины включают аутоиммунные заболевания и редкие генетические расстройства, такие как синдром Ди Джорджи, семейный изолированный ГПТ, аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа и аутосомно-доминантно-

### Сведения об авторах:

Еремкина Анна Константиновна — к.м.н., с.н.с., Центр патологии околощитовидных желез

Мокрышева Наталья Георгиевна — д.м.н., рук. Центра патологии околощитовидных желез

Крупина Юлия Александровна — н.с., Центр патологии околощитовидных желез

### Контактная информация:

Ковалева Елена Владимировна — клинический ординатор; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; тел.: +7(495)500-0063; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

нантную гипокальциемию. Возможны также аутоиммунные, генетические, идиопатические или иные причины [3,4].

По результатам крупных эпидемиологических исследований, проведенных в Дании и США, частота развития ГПТ составляет около 22–37 случаев на 100 000 населения в год. Основное место среди причин заболевания занимают послеоперационные нарушения функции ОЩЖ. Другие формы ГПТ встречаются значительно реже — в 8% наблюдений (2 на 100 000 населения) [4, 6].

Основным клиническими проявлениями ГПТ служат гипокальциемия и гиперфосфатемия. Острые клинические проявления связаны с симптомами гипокальциемии и нервно-мышечной возбудимости, включая мышечные судороги и парестезии. Могут возникать опасные для жизни нарушения ритма сердца и ларингоспазм. Долгосрочные осложнения включают нефрокальциноз, нефролитиаз или почечную недостаточность; кальцификацию мягких тканей в базальных ганглиях, других отделах мозга или в самой сосудистой системе; жалобы на нейрокогнитивные нарушения и снижение качества жизни (КЖ), а также аномально слабое обновление костной ткани [7–10]. Хотя у пациентов с ГПТ зачастую МПКТ выше, чем у здоровых лиц, имеются данные, что риск перелома позвонков у них может быть повышен [11].

Среди субъективных жалоб пациентов с хроническим ГПТ встречаются боли в костях, мигрени, фибриллярные подергивания в руках и ногах, усталость, бессонница, тремор лицевых мышц; данные симптомы могут вносить вклад в значительное ухудшение КЖ.

Стандартная терапия хронического ГПТ включает пероральное использование солей кальция и активных метаболитов витамина D и направлена на поддержание баланса между оптимальной низконормальной концентрацией кальция в сыворотке крови и нормокальциурией. При использовании больших доз перорального кальция и активного витамина D трудно адекватно контролировать уровень кальция в плазме крови. При недостаточной дозе препаратов высок риск развития гипокальциемии, а при передозировке — гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии и связанных с ними осложнений [12]. Хотя тиазидные диуретики могут быть использованы для лечения гиперкальциурии, а фосфат-биндеры или низкофосфатная диета купировать симптомы выраженной гиперфосфатемии, симптоматическое лечение большими дозами перорального кальция и активного витамина D не влияет на физиологические особенности ГПТ, такие как нарушения метаболизма костной ткани [13].

До недавнего времени ГПТ был единственным эндокринным нарушением, при котором не применялась терапия рекомбинантным гормоном. Европейская рабочая группа по ведению пациентов с хроническим ГПТ не рекомендует назначение рекомбинантного паратгормона в повседневной практике, однако не исключается его применение по индивидуальным показаниям в случае тяжелых, рефрактерных к традиционной терапии форм заболевания [14]. Однако в США рекомбинантный паратгормон 1–84 человека одобрен с января 2015 г. как дополнение к терапии препаратами кальция и витамина D в целях контроля гипокальциемии у пациентов с ГПТ [15].

Синтезированы две формы рекомбинантного ПТГ, которые могут быть использованы в качестве патогенетической терапии ГПТ — полноразмерная молекула ПТГ(1–84) и укороченная, но полностью активная форма, ПТГ(1–34). В данном обзоре рассмотрены этапы развития терапии рекомбинантным ПТГ, обсуждены наиболее рациональные схемы дозирования препаратов, сравнены эффективность и безопасность, а также предложены перспективы развития данного направления.

**Историческая справка.** ОЩЖ («эпителиальные тельца»), открыты в 1880 г. Они описаны С. Sandstom и в связи с их расположением по отношению к щитовидной железе названы «glandulae parathyroideae». Только спустя 30 лет установлена взаимосвязь ОЩЖ и регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В 1909 г. в исследованиях McCallum и Voegtlin впервые показано, что введение солей кальция предотвращает тетанию, развивающуюся после паратиреоидэктомии, а в 1911 г. Greenwald описал снижение экскреции фосфора, наступающее после удаления этих желез [16].

Первая попытка применения экстракта из ОЩЖ предпринята в 1923 г. Hanson. Показано, что использование ткани ОЩЖ и хлорида кальция приводит к более быстрому и эффективному лечению послеоперационной тетании. Его работа послужила первым толчком для дальнейшего открытия ПТГ и его множественных эффектов [16]. Однако это исследование было забыто на многие годы, пока в последние десятилетия ПТГ не стал доступен в качестве потенциального терапевтического средства. При этом речь в большинстве случаев идет о лечении хронического ГПТ, при котором эффективность, а главное отсутствие побочных эффектов особенно актуальны, так как лечение назначается на длительный срок.

**Физиология и механизмы действия ПТГ на фосфорно-кальциевый обмен.** ПТГ является основным гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен. ПТГ представляет собой пептидный гормон, состоящий из 84 аминокислотных остатков, первые 34 аминокислоты составляют N-концевую часть белка, а последние 50 аминокислот — C-конец. За биологическую активность гормона отвечает N-концевой участок молекулы [17].

Для поддержания гомеостаза кальция и фосфора ПТГ воздействует на многие системы, но основными органами-мишенями для ПТГ являются почки и костная ткань. Опосредованно ПТГ влияет на работу кишечника. В органах-мишенях локализованы специфические рецепторы РТН/РТНгР; при их взаимодействии с ПТГ происходит активация аденилатциклазы и возрастает концентрация молекул циклического аденозинмонофосфата. В результате данных биохимических процессов происходит мобилизация ионов кальция из внутриклеточных запасов. В почках ПТГ преимущественно воздействует на клетки восходящего отдела петли Генле и дистальных извитых канальцев. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция, экскрецию фосфата, активацию витамина D (его превращение в биологически активную форму кальцитриол под воздействием 1 $\alpha$ -гидроксилазы). В кишечнике кальцитриол увеличивает абсорбцию кальция и в меньшей степени фосфата. Кроме того, кальцитриол влияет на фактор роста фибробластов 23-го типа, регулирующего уровни фосфата и кальция в плазме крови так, чтобы кальций-фосфатное производство оставалось в пределах физиологического диапазона [18]. В костной ткани ПТГ мобилизует кальций и фосфор в циркуляцию путем стимуляции процессов резорбции костей. Рецепторы РТН/РТНгР локализованы на остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. ПТГ стимулирует в остеобластах экспрессию лиганда рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ -В (RANKL), критического стимулятора появления и активности остеокластов, а также снижает экспрессию рецептора-ловушки RANKL — остеопротегерина, что приводит к опосредованной стимуляции остеокластогенеза и процессов резорбции кости [7, 19].

**Рекомбинантный ПТГ (1–34) человека.** Впервые в качестве патогенетической терапии хронического ГПТ синтетический ПТГ(1–34) человека применен в 1996 г. в пилотном перекрестном исследовании К. Wing и соавт. [20]. Всего в исследовании приняли участие 10 человек, срок наблюдения составил 10 нед. Авторами продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии ПТГ(1–34) в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению со стандартными схемами лечения. По результатам работы в группе ПТГ(1–34) при подкожном введении 1 раз в сутки удалось значительно снизить дозы препаратов кальция и витамина D, при этом отмечались стойкие нормокальциемия и нормокальциурия. На фоне терапии кальцитриолом по сравнению с ПТГ (1–34) стойкая нормокальциемия сочеталась с увеличением экскреции кальция с мочой, представляющим собой фактор риска развития нефрокальциноза и нефролитиаза [20].

В последующем рандомизированном исследовании продемонстрировано преимущество двукратных инъекций ПТГ(1–34) по 25 $\pm$ 15 мкг в терапии ГПТ по сравнению с режимом дозирования 1 раз в сутки 58 $\pm$ 28 мкг, что проявлялось более быстрым достижением нормокальциемии при использовании меньшей суточной дозы препарата [21]. Полученные результаты могут быть объяснены фармакокинетическими характеристиками препарата. Согласно данным Z. Hu и соавт. [22] для ПТГ(1–34) характерны высокая абсолютная биодоступность, быстрое поглощение и

распределение после однократного подкожного введения у здоровых крыс. Абсолютная биодоступность и период полувыведения составили 65% и 3,4–4,1 ч соответственно. Подобно эндогенному паратгормону ПТГ(1–34) не кумулируется в костях или других тканях, метаболизируется в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующим выведением через почки [22].

В 3-летнем сравнительном рандомизированном исследовании с участием 27 пациентов с ГПТ в возрасте от 18 до 70 лет проводилась оценка эффективности терапии ПТГ(1–34) в режиме двукратных инъекций и комбинированного лечения кальцитриолом и препаратами кальция. В обеих группах уровень кальция в сыворотке крови сохранялся в пределах или несколько ниже нормы (1,9–2,2 ммоль/л). Однако выявлена статистически значимая разница в средних показателях кальциурии, которая была выше в группе кальцитриола [23]. Эффективность заместительной терапии ПТГ(1–34) изучали у детей с ГПТ. По данным 14-недельного исследования, лучший метаболический контроль с достижением стойкой нормокальциемии наблюдался при режиме двукратных инъекций по сравнению с одной инъекцией в сутки [24]. Согласно результатам трехлетнего рандомизированного исследования с участием 12 детей с ГПТ терапия ПТГ(1–34) в режиме двукратных инъекций более эффективна, чем терапия кальцитриолом, так как позволяет более длительно поддерживать оптимальный уровень кальция в крови без развития гипокальциемических состояний. Необходимо отметить, что в обеих группах экскреция кальция с мочой оставалась в пределах нормы [25].

**Влияние ПТГ(1–34) на экскрецию кальция.** В исследовании K. Wineg и соавт. [26] продемонстрировано снижение уровня кальция в моче на фоне терапии ПТГ(1–34). Проведен сравнительный анализ эффективности постоянной подкожной инфузии с применением помпы ПТГ(1–34) и режима двукратных подкожных инъекций препарата. По результатам работы, уровень кальциурии снизился на 59% при введении ПТГ(1–34) методом непрерывной подкожной инфузии [26]. Резкое снижение уровня кальция в моче при непрерывном введении пациентам ПТГ(1–34) может свидетельствовать, что физиологическое распределение ПТГ в почечных канальцах улучшает реабсорбцию кальция из почек на более постоянной основе.

**Влияние ПТГ(1–34) на костную ткань.** В костях ПТГ(1–34) связывается с высоким сродством со специфическим протеином G, связанным с рецептором РТН/РТНгР [27]. ПТГ(1–34) способствует предотвращению апоптоза, увеличению продолжительности жизни остеобластов при применении в режиме интермиттирующих доз.

Исследования с использованием ПТГ(1–34) не выявили различий в плотности костной ткани между пациентами, получившими ПТГ и стандартную терапию [23, 25, 26, 28]. Однако в работе T. Sijkaet и соавт. [29] выявлено небольшое, но статистически значимое уменьшение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (–1,8%) и бедренной кости (–1,6%) без разницы в предплечье на 24-й неделе терапии рекомбинантным ПТГ.

Маркеры метаболизма костной ткани у пациентов с хроническим ГПТ на фоне стандартной терапии часто подавлены или находятся на нижней границе нормы [23, 25, 28, 29]. Во всех исследованиях ПТГ(1–34) с измерением маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке и моче показано увеличение этих маркеров на раннем этапе курса лечения [23, 25, 26].

ПТГ(1–34), воздействуя на костную ткань, несмотря на снижение МПКТ, повышает прочность костной ткани за счет стойкого изменения геометрии коркового слоя кости, а также микроархитектоники трабекулярного вещества кости. В своих работах В. Вуп и соавт. [30, 31] продемонстрировали, что терапия ПТГ(1–34) стимулирует периостальное и эндостальное формирование костной ткани, таким образом увеличивая объем кортикального слоя [32, 33]. Кроме того, увеличивается внутрикорткальная пористость кости, однако ее преимущественная локализация возле эндокорткальной поверхности уменьшает любые негативные биомеханические эффекты. За счет положительного основного костного баланса, а также стимулированного моделирования костной ткани происходит формирование большего объ-

ема трабекулярного вещества кости. В дальнейшем повышенный трабекулярный объем кости снижается в результате трабекулярного «туннелирования», увеличивая число трабекул и количество связей между ними (рис. 1). Эти геометрические и архитектурные изменения являются основным механизмом, с помощью которого ПТГ(1–34) увеличивает структурную прочность, жесткость кости и ее способность поглощать энергию (упругость) [34].

**Оценка безопасности применения ПТГ(1–34).** По результатам трехлетних исследований по оценке эффективности использования ПТГ(1–34) у пациентов с хроническим ГПТ отмечается приемлемая переносимость и безопасность препарата [23, 25]. K. Wineg и соавт. [35] не выявили существенных различий по частоте возникновения таких побочных эффектов, как повышение нервно-мышечной возбудимости, артралгии, хроническая усталость в группах ПТГ(1–34) и стандартной терапии. Умеренная периодическая боль в нижних конечностях в сочетании с болями в костях отмечалась у 7 пациентов, получавших ПТГ(1–34), и у 3 пациентов, принимающих кальцитриол. Ни у одного из участников обследования не зафиксировано развития злокачественных опухолей костей. Опасения в отношении остеосаркомы базировались на результатах исследований крыс, получавших рекомбинантный ПТГ в больших дозах, в течение 2 лет — периода, эквивалентного продолжительности жизни животного. В результате этого исследования у 94 крыс при аутопсии выявлена остеосаркома различной локализации и степени метастазирования [35]. Тем не менее за 10 лет наблюдений частота развития остеосаркомой у пациентов, принимающих ПТГ(1–34) по поводу остеопороза, не увеличилась [36, 37]. В многоцентровых рандомизированных исследованиях с участием как женщин, так и мужчин не выявлено ни одного случая остеосаркомы, а также увеличения частоты развития онкологических заболеваний другой локализации у пациентов, получающих терипаратид, по сравнению с группой контроля [38, 39]. В исследовании K. Wineg и соавт. [23] у одного пациента с хроническим нефрокальцинозом отмечалось появление камней в почках. Наиболее частой в группе кальцитриола была жалоба на хроническую усталость. Несмотря на то что пациенты описывали улучшение КЖ и повышение физической выносливости на фоне терапии ПТГ(1–34), предварительные исследования физической выносливости с использованием 9-минутного теста чередования ходьбы и бега не выявили достоверных различий между двумя группами. С целью оценки КЖ больных необходимо проведение двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [23].

Таким образом, ПТГ(1–34), являясь синтетическим ПТГ человека, при использовании в качестве терапии ГПТ способствует достижению нормокальциемии и нормокальциурии при значительном снижении дозировок активных метаболитов витамина D и препаратов кальция. ПТГ(1–34) имеет короткий период действия, поэтому оптимальным режимом является назначение препарата 2 раза в сутки. ПТГ(1–34) способствует значительному росту активности костного обмена, однако не приводит к увеличению МПКТ. Влияние ПТГ(1–34) на костную ткань продолжает изучаться.

**Рекомбинантный ПТГ(1–84) человека.** ПТГ(1–84) — полноразмерная копия молекулы эндогенного ПТГ. Абсолютная биодоступность ПТГ(1–84) после подкожного введения составляет 53%. Двухпиковый профиль концентрации в плазме крови наблюдается после подкожного введения в бедро 50 или 100 мкг ПТГ(1–84). Первый пик развивается в течение 5–30 мин, а второй, как правило меньший, появляется через 1–2 ч. Конечный период полувыведения ПТГ(1–84) составляет 3,02 ч для 50 мкг и 2,83 ч для 100 мкг. Препарат выводится преимущественно печенью и в меньшей степени почками. В печени большая часть интактного ПТГ расщепляется на N- и C-концевые фрагменты катепсинами в клетках Купфера. N-концевые фрагменты в дальнейшем деградируются клетками Купфера, тогда как C-концевые фрагменты (с частично сохранившимися N-структурами или без таковых) поступают в кровоток и выводятся почками путем клубочковой фильтрации [40].

Эффективность использования интактного ПТГ(1–84) у пациентов с хроническим ГПТ оценивали в своей работе M. Rubin и соавт. [41]. Всего в исследование, продолжительность которого

составила 24 мес, включены 30 пациентов с аутоиммунным и послеоперационным ГПТ. До момента включения в исследование у всех пациентов отмечалась стойкая нормокальциемия на фоне терапии препаратами витамина D и кальция, МПКТ оставалась на уровне несколько выше возрастных норм. Согласно результатам исследования значительно уменьшилась потребность в препаратах кальция ( $3,030 \pm 2,325$  до  $1,661 \pm 1,267$  мг/сут;  $p < 0,05$ ), как и в препаратах активных метаболитов витамина D ( $0,68 \pm 0,5$  до  $0,40 \pm 0,5$  мкг/сут;  $p < 0,05$ ). При этом уровни кальция в сыворотке крови и кальциурия оставались в референсном диапазоне на протяжении всего исследования [41]. Однако влияние этих изменений на прочность кости остается неизвестным.

Наиболее крупное исследование ПТГ(1–84) — двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы (REPLACE), продолжительностью более 18 мес, проведенное в 2013 г. Всего в исследование включены 134 пациента в возрасте 18–85 лет из 33 медицинских учреждений. Доза препарата составляла от 50 до 100 мкг/сут. Согласно полученным результатам терапия ПТГ(1–84) позволяет достичь стойкой нормокальциемии, а также снижения потребности в активных метаболитах витамина D и препаратах кальция. У 54,8% пациентов, получавших стандартную терапию (кальций, активный метаболит витамина D) в сочетании с ПТГ(1–84), дозы препаратов кальция и витамина D сокращены на 50% и более, при этом уровень скорректированного на альбумин общего кальция сохранялся в диапазоне от 1,9 до 2,6 ммоль/л [15].

В январе 2015 г. ПТГ(1–84) стал первой биоинженерной копией ПТГ человека, одобренной в США в качестве дополнения к лечению гипокальциемии препаратами кальция и витамина D у пациентов с ГПТ. В странах Европы ПТГ(1–84) в настоящее время имеет статус орфанного препарата и ожидает разрешения Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (EMA) в целях продажи в качестве средства для лечения ГПТ.

**Влияние ПТГ(1–84) на экскрецию кальция.** Данные относительно эффективности терапии ПТГ(1–84) для снижения уровня кальция в моче противоречивы. По данным колумбийского исследования, кальциурия значимо снижалась по сравнению с исходной в период от 1 года до 3 лет наблюдений; однако к концу 4-го года статистически значимые различия отсутствовали [42]. По данным REPLACE, уровень кальция в моче не различался между группами ПТГ(1–84) и плацебо. Несмотря на случаи гиперкальциурии у 11% пациентов в группе ПТГ(1–84) и 8% в группе плацебо, ПТГ(1–84) в суточной дозе до 100 мкг, как правило, не увеличивал экскрецию кальция с мочой [15].

**Влияние ПТГ(1–84) на костную ткань.** Данные о влиянии терапии ПТГ(1–34) на МПКТ противоречивы. Результаты ряда клинических испытаний позволяют предположить, что ПТГ(1–

84) ускоряет обновление костной ткани и способствует уменьшению МПКТ. В 6-месячном исследовании у 62 пациентов с ГПТ, получавших ПТГ(1–84) в дозе 100 мкг/сут, по сравнению с группой плацебо продемонстрировано небольшое, но статистически значимое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (–1,8%) и бедренной кости (–1,6%) без изменений в предплечье. При этом определялся быстрый рост уровня маркеров синтеза костной ткани (остеокальцин, проколлагена I типа, аминоконцевой пропептид — P1NP, костная щелочная фосфатаза — BSAP) и маркера резорбции костной ткани (С-телопептид коллагена I типа — СТХ) [29]. Подобное ускорение процессов обновления костной ткани при введении ПТГ(1–84), вероятно, обусловлено увеличением числа гаверсовых каналов на единицу площади кортикальной кости. Изменения кортикальной кости сочетались с туннелированием трабекулярной кости, достоверным снижением МПКТ и толщины трабекулярного вещества костной ткани ( $p < 0,01$ ). По данным T. Sikjaer и соавт. [43], у пациентов, принимавших ПТГ(1–84), по сравнению с группой плацебо наблюдалось существенное уменьшение ( $p < 0,05$ ) поверхностной МПКТ во всех отделах скелета (МПКТ, рассчитанная на единицу площади костной ткани и измеренная с помощью DEXA, позволяющей соотносить размер и толщину кости), а также снижение ( $p < 0,05$ ) объемной МПКТ (МПКТ, измеренная с помощью количественной компьютерной томографии; считается как масса кости поделенная на объем) в бедренной кости и вертельной области без статистически значимого снижения в межвертельной области и шейке бедренной кости.

Приведенные эффекты согласуются с результатами M. Rubin и соавт. [44]. На фоне терапии ПТГ(1–84) в дозе 100 мкг/сут происходило статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение числа циркулирующих остеогенных клеток и статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение биохимических маркеров (например, P1NP, VAP, остеокальцина) и гистоморфометрических (например, периметр минерализации, уровень аппозиции минералов, скорость остеогенеза) показателей остеогенеза. Кроме того, ПТГ(1–84) приводил к существенным структурным изменениям: уменьшению трабекулярной ширины ( $p = 0,03$ ), увеличению числа трабекул ( $p = 0,02$ ) и кортикальной пористости ( $p = 0,03$ ).

Согласно данным других источников у пациентов с хроническим ГПТ может отмечаться увеличение МПКТ при применении ПТГ(1–84). По данным двухлетнего наблюдения M. Rubin и соавт. [41], при оценке МПКТ выявлено ее увеличение в поясничном отделе позвоночника на  $2,9 \pm 4\%$  от исходной, в то время как в проксимальном отделе бедренной кости показатели остались без изменений. В дистальной трети лучевой кости, наоборот, отмечено снижение МПКТ на  $2,4 \pm 4\%$ . Данные изменения МПКТ свидетельствуют о возможности гормоноопосредованного увеличения плотности в трабекулярной костной ткани и вероятной

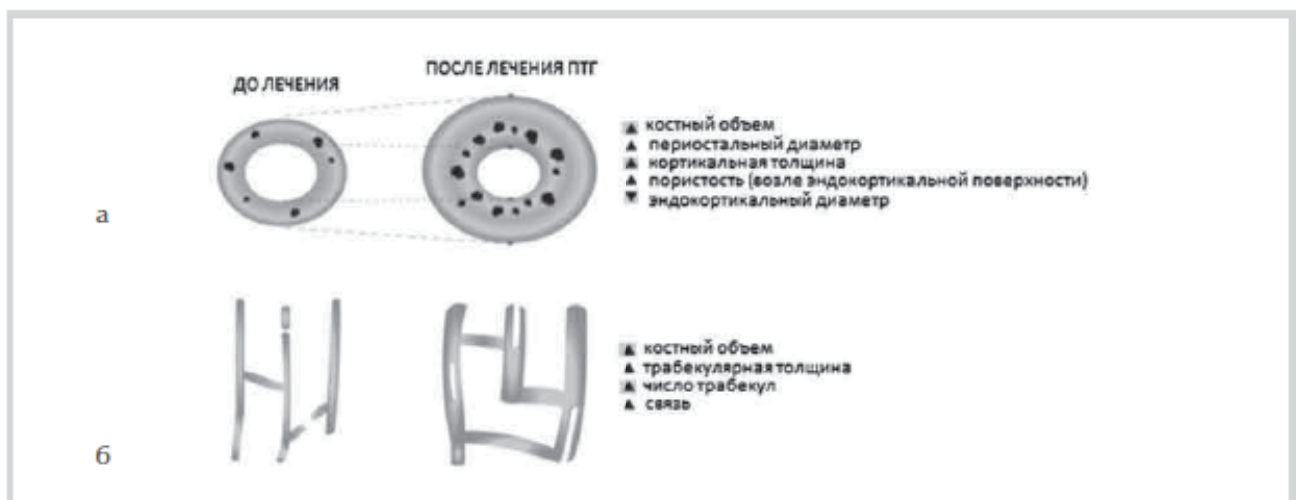


Рис. 1. Суммарное влияние терапии ПТГ(1–34) на корковое (а) и трабекулярное (б) вещество кости (по [34]).

эндостальной резорбции [41]. N. Cusano и соавт. [42] также продемонстрировали статистически значимое увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 5,5%; при этом в области предплечья отмечались обратные изменения — снижение МПКТ на 2% за 2 года без дальнейшего снижения до конца 4-го года наблюдения. В бедренной кости изменения МПКТ не фиксировались.

В меченных тетрациклином костных биопсиях больных ГПП, получавших стандартную терапию, выявлено небольшое количество тетрациклиновых меток, что соответствует состоянию низкого метаболизма костной ткани [5, 28]. В случае использования как ПТГ(1–34), так и ПТГ(1–84) гистоморфометрический анализ биоптатов кости демонстрирует резкое увеличение числа одиночных и двойных тетрациклиновых меток, а также увеличение скорости образования кости и минерализации поверхности [5, 28]. Анализ биопсийного материала, полученного от пациентов с ГПП, подтверждает изменения в кортикальной и трабекулярной частях. Терапия ПТГ (1–84), как и ПТГ (1–34) увеличивает число трабекул и связи между ними, что приводит к туннелированию трабекул (рис. 2 см. на цв. вклейке) [28, 43, 45]. Это явление также может наблюдаться у пациентов, получающих терапию ПТГ при остеопорозе [46]. Кроме того, наблюдается увеличение остеоидных и уменьшение трабекулярных промежутков. В кортикальной части кости при терапии ПТГ наблюдается повышенная кортикальная пористость без изменения ширины. Данные процессы отличаются от тех, что наблюдаются при терапии ПТГ остеопороза, при котором кортикальная толщина увеличивается без изменений кортикальной пористости [47].

**Оценка безопасности применения ПТГ(1–84).** В клиническом испытании ПТГ(1–84) REPLACE препарат продемонстрировал приемлемый профиль переносимости у пациентов с хроническим ГПП, участвовавших в клинических испытаниях. В испытании REPLACE 92,9% пациентов из группы ПТГ(1–84) и все пациенты из группы плацебо сообщили по крайней мере об одной вызванной лечением побочной реакции, клинически выраженные побочные эффекты определялись у 10,7 и 10% пациентов соответственно [15]. Прекращение лечения из-за побочных эффектов произошло только в группе ПТГ(1–84) в 2,4% наблюдений, при этом нежелательные явления не связаны с исследуемым препаратом. К наиболее частым нежелательным явлениям относились гипокальциемия, мышечные спазмы, парестезии, головная боль, тошнота. Доля пациентов с клинически значимыми побочными эффектами также сопоставима в обеих группах: 10 (11%) получавших терапию ПТГ (1–84) и 4 (9%) в группе плацебо. Клинически значимыми побочными явлениями, требующими срочного медицинского вмешательства, явились гипокальциемия (2,4% пациентов в группе ПТГ (1–84) и 2,5% пациентов в группе плацебо), а также и гиперкальциемия (2,4 и 0% соответственно). Все серьезные побочные проявления гипокальциемии связаны с возобновлением применения пищевых добавок после прекращения приема препарата ПТГ, и только одно из двух зарегистрированных серьезных побочных эффектов гиперкальциемии (оба на фоне приема ПТГ (1–84) посчитали связанными с препаратом).

В клиническом испытании REPLACE отсутствовали существенные различия по средним показателям сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, частота сердечных сокращений, скорректированный интервал QT) или показателей функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови или рас-

четный клиренс креатинина) при терапии ПТГ (1–84) [15]. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности назначения ПТГ(1–84) пациентам с ГПП, однако требуются дальнейшие долгосрочные исследования [15].

Таким образом, ПТГ(1–84) является полноразмерной копией ПТГ и может быть использован для лечения хронического ГПП в качестве препарата заместительной гормональной терапии. Продолжительность действия ПТГ(1–84) позволяет применять препарат 1 раз в сутки, его использование в комбинации с активными метаболитами витамина D и препаратами кальция позволяет существенно снизить дозировку последних. ПТГ(1–84) является единственным препаратом, зарегистрированным для терапии хронического ГПП.

**Перспективные направления.** Описанные результаты являются многообещающими и предполагают, что для многих пациентов с хроническим ГПП терапия рекомбинантным ПТГ улучшает тактику лечения и его конечный результат. Однако пациенты, у которых стабилизация показателей фосфорно-кальциевого обмена поддерживается назначением малых доз активных метаболитов витамина D и препаратов кальция, и небольших колебаниях в их потребности с течением времени, могут продолжить лечение и без добавления к терапии ПТГ.

В настоящее время в литературе представлены противоречивые сведения относительно того, оказывают ли имеющиеся схемы лечения рекомбинантным ПТГ существенное влияние на гиперкальциурию и КЖ, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этих областях.

Актуальным остается вопрос введения ПТГ — другие способы, которые не требуют подкожной инъекции и могут быть более приемлемыми для пациентов, в данный момент изучаются и могут быть применены в будущем в терапии ГПП. Современные схемы лечения с подкожным введением препарата ПТГ считаются менее физиологичными. Более предпочтительные способы доставки, такие как непрерывная подкожная инфузия с помощью помпы, заслуживают дальнейшего изучения.

#### Заключение

Использование препаратов рекомбинантного ПТГ человека — перспективное направление в терапии ГПП, особенно в случае тяжелых, рефрактерных к традиционной терапии форм заболевания. Преимуществом назначения рекомбинантных форм ПТГ является лучший метаболический контроль с достижением нормокальциемии в сочетании со снижением потребности в препаратах кальция и витамина D. Заместительная терапия рекомбинантным ПТГ обладает потенциалом для нормализации костного метаболизма, улучшения микроархитектоники кости, а также достижения нормокальциемии без гиперкальциурии и других осложнений, развивающихся вследствие приема больших доз препаратов кальция и активного витамина D. Требуются дополнительные долгосрочные исследования по оценке безопасности и эффективности использования рекомбинантных форм препарата, включая влияние на метаболизм костной ткани, снижение риска развития осложнений заболевания, улучшение КЖ пациентов. Актуальной представляется разработка физиологических подходов для восполнения дефицита ПТГ в организме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Isaia G, Marchetti M. PTH and PTH-related peptides. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism*. Milan: Springer; 2015:19-24. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2_3)
2. Pajevic PD, Wein MN, Kronenberg HM. Parathyroid hormone actions on bone and kidney. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism*. Milan: Springer; 2015:99-109. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2_11)
3. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):220-226. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200019>
4. Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2570-2576.

К статье *Е.Л. Зайцевой и соавт.* «Влияние различных средств закрытия ран на неоангиогенез раневого ложа у пациентов с различными формами синдрома диабетической стопы»

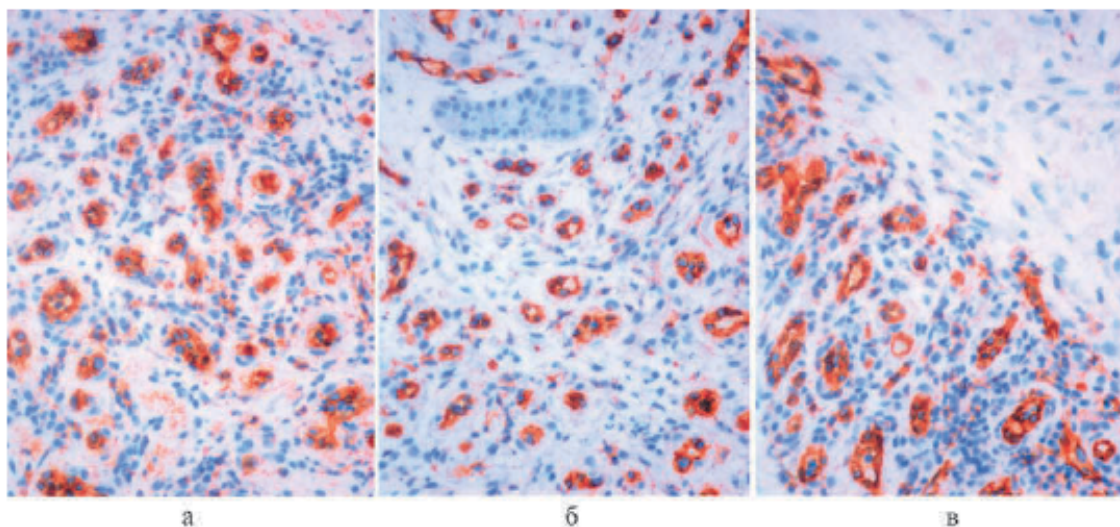


Рис. 2. Окрашивание эндотелия новообразованных сосудов с помощью АТ к CD31 на фоне различных методов местного лечения (ув. 200).  
а — на фоне терапии ОД; б — после лечения КСП; в — на фоне стандартного лечения.

К статье *Р.В. Пономарева и соавт.* «Прогрессирующая легочная гипертензия у пациента с болезнью Гоше I типа»

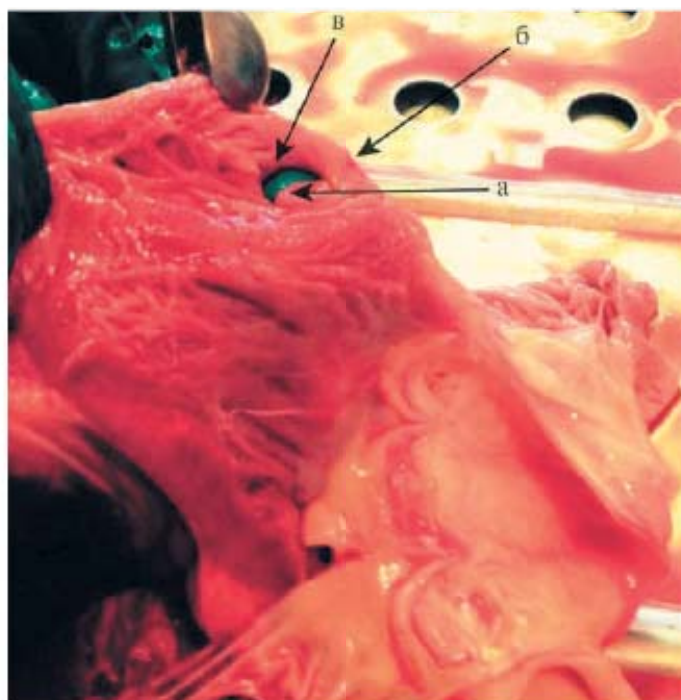
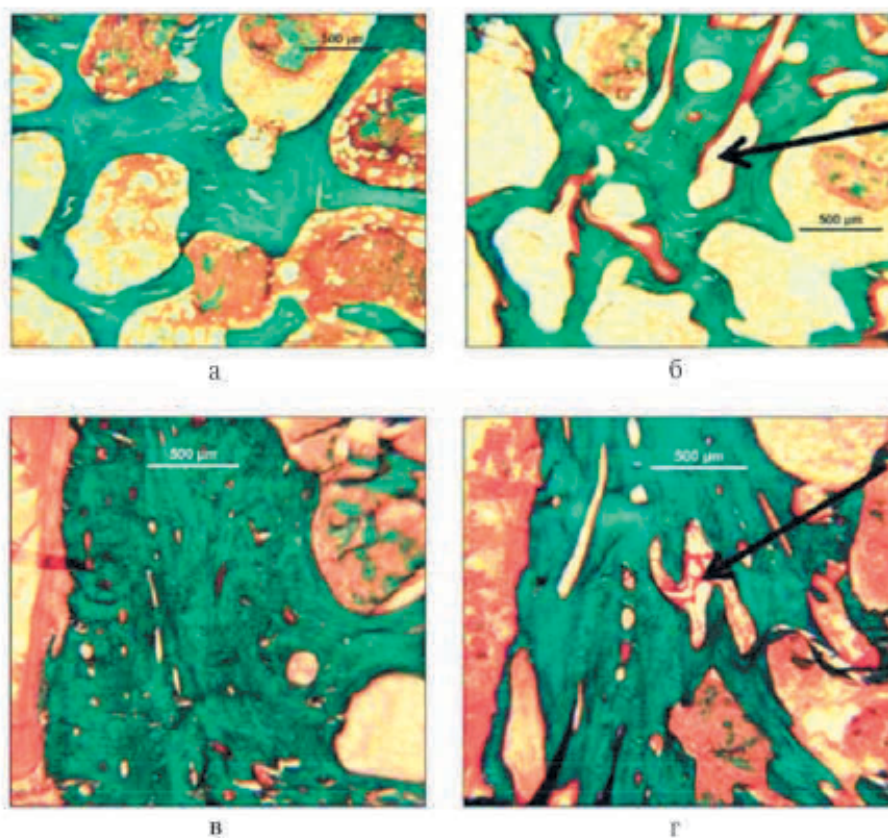


Рис. 2. Секционный материал: фото макропрепарата сердца.  
Аорта и полость ЛЖ продольно вскрыты, выносящий тракт ЛЖ поперечно рассечен на уровне синусов Вальсальвы. МЖП развернута к наблюдателю эндокардом ЛЖ. Патологоанатом демонстрирует частично прикрытый дефект верхней трети МЖП, визуализирующийся после пересечения крупной «трабекулы» периститирующего некомпактного миокарда. а — ближний к наблюдателю торец пересеченной «трабекулы» в естественном положении; б — край дальнего торца пересеченной «трабекулы», развернут наружу и вверх для наглядности обнажившегося после рассечения анатомического дефекта; в — дно дефекта заполняет подушечка пальца патологоанатома в темной перчатке, разворачивающего дефект перегородки со стороны полости правого желудочка. Край среза трабекулы отчетливо различим по границе блестящего желтоватого эндокарда и матового темно-красного миокарда.



**Рис. 2.** Изменения в трабекулярной (а, б) и корковой (в, г) структурах до (а, в) и через 1 год (б, г) терапии ПТГ(1—84) у пациентов с ГПТ, биопсийный материал из гребня подвздошной кости (по [45]).  
Стрелками указано увеличение трабекулярного туннелирования и корковой пористости.

5. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018-2024. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080803>
6. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-2299. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
7. Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Mineral Res.* 2011;26:2317-2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>
8. Cusano NE, Rubin MR, Sliney Jr J, et al. Minireview: new therapeutic option in hypoparathyroidism. *Endocrine* 2012;41:410-414. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9618-y>
9. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359:391-403. <https://doi.org/10.1056/nejmcp0803050>
10. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2012;97:4507e14. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>
11. Mendonca ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-1>
12. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3307-3309. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1216>
13. Egbuna OI, Brown EM. Hypoparathyroidism. In: Eisenbarth GS, editor. *Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects.* New York: Humana Press; 2011:501-517. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-478-4\\_30](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-478-4_30)
14. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
15. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-283. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2)
16. <http://dommedika.com/endocrinologia/366.html>
17. D'Amour P. PTH assays and their clinical significance. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism.* Milan: Springer; 2015:25-32. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2_4)
18. Goltzman D, Karaplis AC. The PTH/vitaminD/FGF23 axis. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism.* Milan: Springer; 2015:69-79. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-88-470-5376-2_8)
19. Мокрышева НГ, Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(4):477-492. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):477-492.]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492>
20. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB, Jr Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA.* 1996;276:631-636. <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.631>
21. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB, Jr A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3480-3486. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5185>
22. Hu ZI, Niu H, Yang X, Li H, Sang G, Li B. Recombinant human parathyroid hormone 1-34: pharmacokinetics, tissue distribution and excretion in rats. *Int J Pharm.* 2006;317(2):144-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.005>
23. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4214-4220. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736>
24. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3389-3395. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2552>
25. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2680-2688. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2464>
26. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2011;97:391-399. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1908>
27. Jin L, Briggs SL, Chandrasekhar S, Chirgadze NY, Clawson DK, Schevitz RW, Smiley DL, Tashjian AH, Zhang F. Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å Resolution. *J Biological Chemistry.* 2000;275:27238-27244. <https://doi.org/10.2210/pdb1et1/pdb>
28. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Mineral Res.* 2012;27:1811-1820. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1627>
29. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Mineral Res.* 2011;26:2358e70. <https://doi.org/10.1002/jbmr.470>
30. Burr D, Hirano T, Turner C, Hotchkiss C, Brommage R, Hock J. 2001 Intermittently administered human parathyroid hormone(1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res.* 16:157-165. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.1.157>
31. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. 2000 Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (hPTH 1-34). *Calcified Tissue International.* 66(6):456-460. <https://doi.org/10.1007/s002230010091>
32. Pead MJ, Skerry TM, Lanyon LE. 1988 Direct transformation from quiescence to bone formation in the adult periosteum following a single brief period of bone loading. *J Bone Miner Res.* 3:647-656. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030610>
33. Jerome CP, Burr DB, Van Bibber T, Hock JM, Brommage R. 2001 Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 28:150-159. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00430-0](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00430-0)



34. Matthew R. Allen and David B. Burr *Parathyroid Hormone and Bone Biomechanics Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2006;4(4):259-268. <https://doi.org/10.1385/bmm:4:4:259>
35. Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002;30:312-321. <https://doi.org/10.1080/01926230252929882>
36. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Mineral Res* 2012;27:2429-2437. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1768>
37. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Mineral Res*. 2012;27:2419-2428. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1837>
38. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodzman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *England J Medicine*. 2001;35:1434-1441. <https://doi.org/10.1097/00006254-200110000-00018>
39. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. therapy on bone density in men with osteoporosis. *J. Bone Mineral Research*. 2003;18:9-17. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>
40. US FDA. Natpara (parathyroid hormone) for injection: US prescribing information. 2015. Accessed 22 June 2015. <http://www.fda.gov/>
41. Rubin MR, Sliney J, Jr, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2010;21:1927-1934. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1149-x>
42. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2013;98:137-144. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2984>
43. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):781-788. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1493>
44. Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone stimulates circulating osteogenic cells in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):176-186. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2682>
45. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr J, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Mineral Res*. 2011;26:2727-2736. <https://doi.org/10.1016/j.yend.2012.03.052>
46. Recker RR, Bare SP, Smith SY, et al. Cancellous and cortical bone architecture and turnover at the iliac crest of postmenopausal osteoporotic women treated with parathyroid hormone 1-84. *Bone* 2009;44:113-119. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.019>
47. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Mineral Res*. 2001;16:1846-1853. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.10.1846>

Поступила 28.02.17