

СИМПОЗИУМ «ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
Рекомендован: нефрологам, терапевтам, семейным врачам.

ИВАНОВ Д.Д.
НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Изменение фосфорно-кальциевого обмена представляет собой один из наиболее неблагоприятных синдромов развивающейся хронической почечной недостаточности (ХПН). KDIGO® (2009) классифицирует минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП-МКН) следующим образом [1, 2].

Системное нарушение костно-минерального метаболизма, обусловленное ХБП и манифестирующее одним из следующих признаков или их комбинацией:

- отклонения в метаболизме кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) или витамина D;
- нарушения обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
- сосудистая или тканевая кальцификация.

KDIGO® (2009) [2] рекомендует мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфата, ПТГ и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), начиная с ХБП 3-й стадии (1C), а у детей предлагается начинать такое мониторирование с ХБП 2-й стадии (2D).

Целесообразными могут быть следующие интервалы мониторирования (табл. 1):

- при ХБП 3-й стадии: для кальция и фосфата сыворотки каждые 6–12 месяцев; и для ПТГ — основываясь на его начальном уровне и темпах прогрессирования ХБП;
- при ХБП 4-й стадии: для кальция и фосфата сыворотки — каждые 3–6 месяцев; и для ПТГ — каждые 6–12 месяцев;

— при ХБП 5-й стадии, включая 5D: для кальция и фосфата сыворотки — каждые 1–3 месяца; и для ПТГ — каждые 3–6 месяцев;

— при ХБП 4–5D стадий: уровень активности щелочной фосфатазы — каждые 12 месяцев или чаще при наличии повышенного уровня ПТГ.

У пациентов с ХБП, получающих лечение по поводу ХБП-МКН, либо у тех, у кого обнаружены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для мониторингирования их трендов, эффективности терапии и побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован). В дополнение у пациентов с ХБП 3–5D стадий возможно измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиол) с частотой повторных измерений, определяемой начальным уровнем и проводимой терапией (2C). При коррекции дефицита и недостаточности витамина D KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать лечебные стратегии, рекомендуемые для общей популяции (2C).

Началом развития костно-минеральных нарушений является снижение способности почек к экскреции фосфатов на фоне практически неизменного их всасывания в кишечнике [3]. Снижение СКФ (< 60 мл/мин) и секреторной функции канальцев приводит к совокупному уменьшению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором увеличения продукции ПТГ, который компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов, одновременно стимулируя выход кальция

Таблица 1. Интервалы мониторирования биохимических показателей, характеризующих ХБП-МКН

Стадия ХБП	Частота мониторингования			
	Кальций/фосфор	ПТГ	Щелочная фосфатаза	25(ОН)D (кальцидиол)
3-я	6–12 месяцев	Не определено	Не определено	Не определено
4-я	3–6 месяцев	6–12 месяцев	Раз в год или чаще	
5-5D	1–3 месяца	3–6 месяцев		

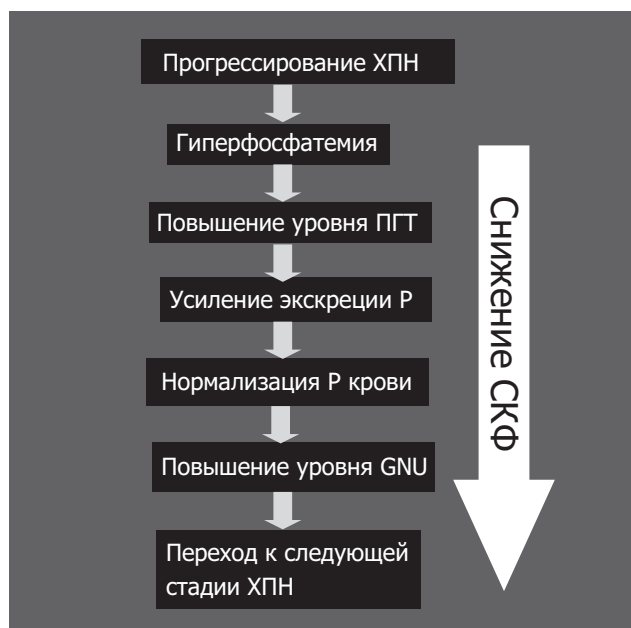


Рисунок 1. Задержка фосфора

из костей и увеличение синтеза витамина D. Однако гиперкальциемия не наступает, чему способствует контроль со стороны тиреокальцитонина, который также усиливает и секрецию фосфора. Таким образом, при ХБП 2–3-й стадии уровни фосфора и кальция остаются нормальными, а уровень паратгормона постепенно повышается (рис. 1).

По мере прогрессирования почечной недостаточности развивается резистентность канальцевого аппарата почек к действию ПТГ. Для усиления экскреции фосфора организмом начинает более активно использоваться витамин D, увеличивающий выведение фосфатов, но, помимо этого, стимулирующий всасывание кальция (и в меньшей мере фосфора) в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках. Напомним, что витамин D_2 (эргокальциферол) поступает с пищей, витамин D_3 (холекальциферол) образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Витамины D_2 и D_3 подвергаются первому гидроксированию в печени, где в последующем и сохраняются его основные запасы. При этом D_3 превращается в 25-гидроксхолекальциферол (25-OH-D_3) — кальцидиол, а D_2 — в 25-гидроксиэргокальциферол (25-OH-D_2). Это превращение катализирует фермент 25-гидроксилаза. 25-гидроксиальциферолы — основная транспортная форма витамина D в организме. В плазме крови они (как и другие формы витамина) переносятся специфическим транспортным белком — транскальциерином. Второе гидроксирование происходит в почках, где из 25-OH-D_3 с помощью 1- α -гидроксилазы образуется биологически активный витамин D_3 (1,25-дигидроксихолекальциферол, или кальцитриол), а посредством 24-гидроксилазы — $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Аналогично из 25-OH-D_2 образуются $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_2$ и $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_2$. Наиболее активная форма D_3 , ответственная за его функции, — $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Ее биологическое действие в 10 раз превышает активность других форм, поэтому,

говоря о дефиците витамина D при ХБП, прежде всего имеют в виду недостаточный синтез активного метаболита витамина D_3 .

Важнейшие регуляторы, активирующие синтез $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$: паратиреоидный гормон, эстрогены, пролактин, соматотропин и инсулин. Увеличение концентрации фосфора усиливает секрецию паратгормона, который активирует в почках 1- α -гидроксилазу, в результате чего ускоряется синтез $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Избыточное поступление Ca^{2+} и фосфора с пищей подавляет синтез $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, так как при этом его предшественник 25-(OH)-D_3 превращается в почках в $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, который стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике так же эффективно, как $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, и одновременно стимулирует остеогенез и минерализацию костной ткани [3].

У пациентов с ХБП 3–4-й стадии в различные сроки развивается сначала функциональный, а затем абсолютный дефицит витамина D_3 (кальцидиола и затем кальцитриола) за счет уменьшения массы функционирующей паренхимы, продуцирующей 1- α -гидроксилазу. Основное патоморфологическое следствие развивающейся недостаточности витамина D — нарушение минерализации костной ткани. Биологическая активность витамина D измеряется в международных (интернациональных) единицах (МЕ); 1 МЕ соответствует активности 0,025 мкг эрго- или холекальциферола. Содержание D_2 и D_3 в продуктах питания невелико, например в печени быка и сливочном масле соответственно 0,4 и 0,4–3,2 МЕ/г. Исключение составляют жир печени трески и тунца, в которых этих витаминов содержится соответственно 50–350 и 40 000–60 000 МЕ/мл. Потребность человека в витамине D, составляющая 400 МЕ (10 мкг) в сутки, при достаточной и регулярной инсоляции обеспечивается фотохимическим синтезом D_3 в коже или за счет поступления с пищей. Однако за счет пищевого рациона и воздействия ультрафиолетовых лучей компенсировать недостаток витамина у пациентов с ХБП невозможно. Поэтому как лечебную опцию для пациентов с ХБП 3–4-й стадии KDOQI рекомендовали целевое сыровоточное содержание гидроксхолекальциферола (25OH-D), то есть кальцидиола (неактивного витамина D_3) в дозе > 75 ммоль/л, как и для всего населения. Его восполнение возможно за счет любых форм витамина D.

Таким образом, при ХБП 3–4-й стадии уровень фосфора в крови остается еще нормальным, имея тенденцию к повышению, уровень кальция остается нормальным, имея тенденцию к понижению, уровень ПТГ постепенно повышается, уровни витамина D_3 и его активного метаболита постепенно снижаются. Следует отметить, что за счет взаимодействия с различными доменами в тканях организма витамин D_3 реализует и другие эффекты, не связанные напрямую с синтезом ПТГ: снижение активности РААС и протеинурии, уменьшение левожелудочковой гипертрофии, защиту от атеросклероза и противоопухолевый эффект.

При достижении ХБП 5-й стадии функциональный дефицит витамина D переходит в органический, так как



Рисунок 2

из-за резкого снижения выработки 1- α -гидроксилазы практически прекращается синтез активного метаболита витамина — кальцитриола. В связи с этим для лечения ХБП 5-й стадии KDOQI не рекомендуют назначать нативный витамин D, отдавая приоритет активным формам витамина D₃ или D₂. Формирующийся дефицит витамина D обуславливает развитие гипокальциемии. Таким образом, при ХБП имеют место нарастающая гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит витамина D (особенно его активного метаболита) и все нарастающая выработка ПТГ (рис. 2).

Гипокальциемия при дефиците витамина D способствует не только гиперпродукции ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз, или гиперпаратиреозидизм), но и последующей гиперплазии паращитовидных желез и развиту их аденомы. Эта гиперплазированная ткань уже малочувствительна к регулирующему влиянию кальция и витамина D. Считается, что количество кальциевых рецепторов в узлах паращитовидной железы уменьшается почти на 60 %.

Кальций и витамин D₃ практически независимо друг от друга регулируют выработку ПТГ через различные рецепторы: кальцийраспознающий рецептор (КР) и трансмембранный витамин-D₃-рецептор (ВР). КР является поверхностным мембранным рецептором, находящимся в неактивном состоянии при низком содержании внеклеточного кальция, что определяет постоянный синтез ПТГ и является сигналом к увеличению количества КР. При повышении содержания кальция активируется КР, что быстро вызывает снижение количества ПТГ за счет угнетения его синтеза и секреции. Одновременно уменьшается экспрессия КР. Однако, если низкое содержание кальция сохраняется во внеклеточной жидкости более нескольких минут, активизируются механизмы транскрипции и начинается пролиферация паратиреоидных клеток. Витамин действует значительно медленнее, так как для реализации эффекта ему необходимо проникнуть внутрь клетки паращитовидной железы, связаться с ядерным рецептором и только затем вызвать эффект подавления генной транскрипции, приводящей к снижению синтеза ПТГ.

Таким образом, этиологическими факторами вторичного гиперпаратиреоза являются последовательно развивающиеся гиперфосфатемия, затем дефицит активного витамина D₃ и гипокальциемия [3].

Фосфор влияет на процессы прямой и не прямой кальцификации. Повышенный внутриклеточный кальций образует ядро апатитного депозита в соединении с фосфором. Непрямая кальцификация происходит посредством развития гиперпаратиреозидизма: длительное повышение уровня фосфора напрямую стимулирует синтез ПТГ и ведет к гиперплазии паратиреоидных желез, а ПТГ повышает базальный уровень внутриклеточного кальция.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена формируют два основных ведущих синдрома: резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Наиболее неблагоприятной является кальцификация сердечно-сосудистой системы, клиническая значимость которой состоит в фатальном повышении рисков кардиоваскулярной смерти. KDIGO® (2009) [2] предлагает, чтобы у пациентов с ХБП 3–5D стадий была возможность использования латеральной абдоминальной рентгенографии для обнаружения наличия или отсутствия сосудистой кальцификации, а эхокардиографии — для определения наличия или отсутствия клапанной кальцификации как разумных альтернатив визуализации, основанной на компьютер-

Таблица 2. Кальцификация артерий: различные точки приложения при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушении фосфорно-кальциевого обмена¹

	Intima	Media
Гистология	Атеросклероз Диффузное поражение кристаллами кальция	Артериосклероз Линейные депозиты по ходу эластических волокон
Результат	Окклюзия	Потеря эластичности
Характерно	Для сердечно-сосудистых заболеваний	Для ХБП, диабета, возрастных изменений
Факторы	Липиды, макрофаги, гладкомышечные клетки, воспаление	Эластин, гладкомышечные элементы

Примечание: при ХБП имеют место оба процесса.

¹ Proudfool D. et al. // Heiz. — 2001. — 26. — 245-251.
Giachelli C.M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — 15. — 2959-2964.

London G.M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — 18. — 1731-1740.

Photograph reproduced from Persy V. et al. High-resolution x-ray microtomography is a sensitive method to detect vascular calcification in living rats with chronic renal failure // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — 26. — 2110-2116, by permission of Lippincott Williams & Wilkins

ной томографии (2С). При этом предлагается считать пациентов с ХБП 3–5D стадий с наличием сосудистой/клапанной кальцификации имеющими наиболее высокий сердечно-сосудистый риск (2А).

Кальцификация фосфатами кальция начинается с интимы сосудов и в последующем захватывает мышечный слой, формируя жесткость сосудов. Кальцификация, происходящая в результате нарушений фосфорно-кальциевого обмена, несколько отличается от поражения сосудов при кардиоваскулярных заболеваниях. Однако при ХБП имеют место оба типа нарушений (табл. 2).

В сердечной мышце также образуются очаги эктопических кальцификатов, что снижает нагнетательную способность миокарда. Процесс формирования эктопических кальцификатов стимулируется появлением остеобластоподобных клеток, депозицией кристаллов фосфата кальция, увеличением FGF 23, фетуина А, матричных протеинов Gla и рядом других сигнальных молекул. Именно росту FGF 23 в настоящее время уделяется огромное внимание в оценке прогрессирования фосфорно-кальциевых нарушений при ХБП. Клиническим следствием эктопической кальцификации сердечно-сосудистой системы является развитие аритмий (внезапная смерть), сердечной недостаточности и повышение смертности от всех кардиоваскулярных событий. При этом следует помнить, что почечно-заместительная терапия не позволяет полностью исключить негативное влияние ограниченной функции почек на сердечно-сосудистую смертность (рис. 3). Среди других проявлений эктопической кальцификации наиболее часто документируют поражение легких, кожи и околосуставного аппарата.

Второй жизненно важный патологический синдром — нарушение целостности костной ткани с формированием ренальной остеодистрофии. KDIGO® предполагает 3 ключевых процесса в оценке ренальной остеодистрофии: Turnover, Mineralization, Volume (TMV) (рис. 4, 5).

В зависимости от метаболизма костной ткани различают фиброзный остеит, остеомалацию, адинамическую болезнь почек и смешанные нарушения (рис. 6).

В практике упрощенно выделяют два вида нарушений: с высоким (фиброзный остеит) и низким обменом (адинамические нарушения, остеомалация). В основе этих нарушений лежит различная регулирующая концентрация ПТГ, активность остеокластов/osteoblastов и костной щелочной фосфатазы.

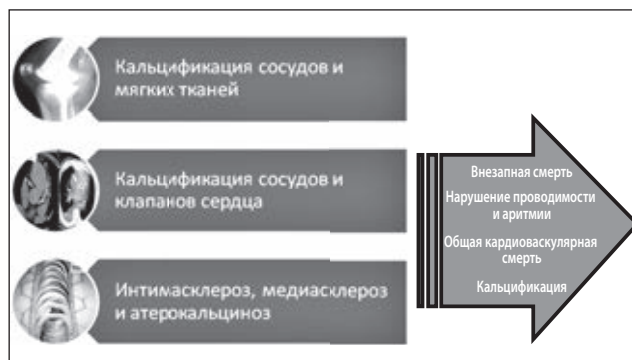


Рисунок 3

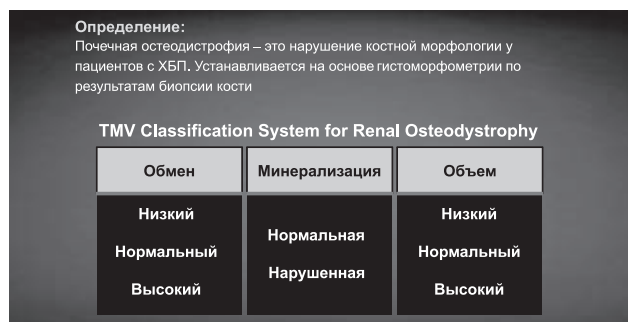


Рисунок 4. KDIGO®: классификация ренальной остеодистрофии²



Рисунок 5. Классификация ренальной остеодистрофии³

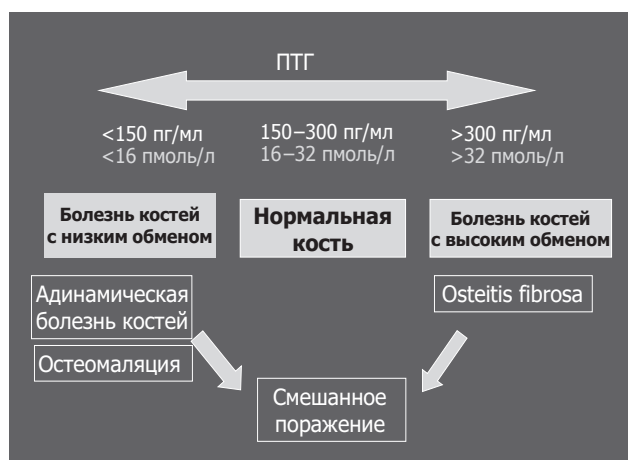


Рисунок 6. Спектр ренальной остеодистрофии

Повышенный уровень ПТГ стимулирует остеобласты, обеспечивая возрастание активности обмена в костной ткани и формируя фиброзно-кистозный остеит. Высокий уровень обмена в костях приводит

² KDIGO® is the registered mark of the Kidney disease: Improving Global Outcomes.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney International, Moe S. et al. Kidney Int. — 2006. — 69. — 1945-1953. Copyright 2006.

³ Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney International, Moe S. et al. Kidney Int. — 2006. — 69. — 1945-1953. Copyright 2006.

к образованию неупорядоченного остеоида, фиброзу и образованию кист, в результате чего истончается кортикальная кость, снижается прочность кости и повышается риск переломов (KDOQI, 2003). Этот вид костно-минеральных нарушений сейчас встречается реже ввиду активной сопроводительной терапии витамином D.

Адинамические нарушения и остеомалация характеризуются снижением костного обмена или ремоделирования с уменьшенным числом остеокластов и остеобластов, а также подавлением остеобластной активности. При остеомалации наблюдается накопление неминерализованного костного матрикса, то есть увеличение объема остеоида, что может вызываться дефицитом витамина D или накоплением алюминия. Адинамическая остеодистрофия характеризуется снижением объема кости и ее минерализации и может вызываться накоплением алюминия или избыточным подавлением секреции ПТГ при помощи кальцитриола.

Адинамические нарушения кости (болезнь адинамической кости, адинамическая остеодистрофия) характеризуются нарушением образования матрикса кости, минерализации кости и снижением резорбции кости на фоне низкого/нормального уровня ПТГ и низкого уровня костно-специфической щелочной фосфатазы. Нередко адинамические нарушения возникают при передозировке кальциевых фосфатных биндеров и витамина D. Пациенты, страдающие адинамическими нарушениями кости, выглядят старше своего возраста, чаще болеют сопутствующими заболеваниями, имеют диабет, более выраженные атеросклеротические изменения и МИА-синдром (мальнутриция, воспаление, атеросклероз).

KDIGO® (2009) [2] в диагностике костно-минеральных нарушений при ХБП 3–5D стадий считает целесообразным выполнять биопсию кости при необъяснимых переломах, стойких болях в костях, необъяснимой гиперкальциемии, необъяснимой гипофосфатемии, возможной алюминиевой интоксикации, а также перед началом лечения бисфосфонатами у пациентов с ХБП-МКН (уровень доказательности не классифицирован). У пациентов с ХБП 3–5D стадий с признаками ХБП-МКН предлагается не проводить рутинное тестирование минеральной плотности кости (МПК), так как у них в отличие от общей популяции МПК не предсказывает риск переломов и почечной остеодистрофии (2B). У пациентов с ХБП 3–5D стадий предлагается использование измерения ПТГ сыворотки или костно-специфической щелочной фосфатазы для оценки заболевания кости, поскольку заметно повышенные или сниженные их значения предсказывают лежащий в основе костный обмен (2B). У детей в возрасте до 2 лет с ХБП 2–5D стадий следует измерять длину тела по крайней мере ежеквартально, в то время как у детей старшего возраста с ХБП 2–5D стадий линейный рост следует оценивать по крайней мере ежегодно (1B).

Для лечения костно-минеральных нарушений ХБП и вторичного гиперпаратиреоза используют диету, назначают фосфатбиндеры, витамин D, а у диализных пациентов — низкокальциевые растворы (1,25 ммоль/л)

при гиперкальциемии, высококальцийсодержащие ($> 1,4$ ммоль/л) — при гипокальциемии, а также кальцимитетики (только при почечно-заместительной терапии) при неэффективности терапии аналогами витамина D и выраженном гиперпаратиреозе.

KDIGO® (2009) [2] у пациентов с ХБП 3–5-й стадий предлагает поддерживать уровень фосфора сыворотки в норме (2C), а у пациентов с ХБП 5D стадии — снижать повышенный уровень фосфата в направлении нормальных значений (2C). У пациентов с ХБП 3–5D стадий также предлагается поддерживать уровень кальция сыворотки в норме (2D). У пациентов с ХБП 5D стадии предлагается использовать диализат с концентрацией кальция 1,25–1,50 ммоль/л (2,5 и 3,0 мЭкв/л) (2D).

Начальным и необходимым этапом лечения является диета. Пациентам с ХБП 3–5D стадий при лечении гиперфосфатемии KDIGO® (2009) [2] предлагает ограничение потребления фосфата с пищей отдельно или в сочетании с другими видами терапии (2D). При этом у пациентов с ХБП 5D стадии при лечении персистирующей гиперфосфатемии предлагается увеличение выведения фосфата на диализе (2C).

Обычно гипофосфатемическая диета содержит 800–1000 мг фосфатов в сутки. С учетом ряда социальных сложностей, в особенности у лиц молодого возраста, более доступным методом является использование фосфатбиндеров — препаратов, молекулы которых, не всасываясь из кишечника, связывают фосфор и выводят его из организма в виде нерастворимых веществ (табл. 3). У пациентов с ХБП 3–5-й стадий (2D) и 5D стадии (2B) KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать фосфатсвязывающие препараты, принимая во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений ХБП-МКН, сопутствующую терапию и профиль побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован).

У пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии KDIGO® (2009) [2] рекомендует сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D (1B). Предлагается также сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки (2C). У пациентов с ХБП 3–5D стадий рекомендуется избегать длительного применения алюминийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и у пациентов с ХБП 5D стадии избегать загрязнения диализата алюминием для предотвращения алюминиевой интоксикации (1C).

Алюминийсодержащие фосфатбиндеры, несмотря на их хорошую эффективность, в настоящее время практически не используются из-за высоких рисков кумуляции алюминия с последующим развитием энцефалопатии и поражения костей (1C). Кальциевые биндеры при их абсолютной дешевизне нередко приводят к гиперкальциемии. В связи с этим рекомендации KDIGO®

Таблица 3. Фосфатбиндеры

Фосфатбиндер	Состав	Побочные эффекты	Недостатки	Достоинства
	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея, гипермагниемия		Меньше кальцификация, хорошо при ПД
Renvela, 800 мг	Севеламера карбонат	Диспепсия, запор, диарея	Относительная дороговизна	Не вызывает ацидоза в преддиализе в сравнении с ранее производимым Renagel
Fosrenol, 250, 500 мг	Лантана карбонат	Диарея	Кумулирование? Дороговизна, отсутствие на рынке Украины	Высокая эффективность, одна таблетка в день (комплаенс)

(2009) [2] предполагают при СКФ менее 60 мл/мин у пациентов с гиперфосфатемией в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D (1B). Рекомендации также предлагают сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки (2C). В связи с этим для коррекции гиперфосфатемии чаще применяется севеламер.

К настоящему времени накоплено достаточно убедительных данных о высокой эффективности севеламера в снижении гиперфосфатемии. Вместе с тем достижение нормальных значений фосфатов призвано, прежде всего, уменьшить смертность пациентов. В одном из последних рандомизированных многоцентровых исследований INDEPENDENT (Biagio Di Iorio et al., 2012) проведено прямое сравнение кальция карбоната и севеламера у 212 пациентов с ХБП (СКФ 59–15 мл/мин) в течение 36 месяцев. Было убедительно продемонстрировано снижение смертности от всех причин и комбинированной конечной точки «смертность» или «начало диализа» у пациентов, регулярно получавших севеламер. Возможно, это объясняется более высокой частотой коронарной кальцификации у пациентов, получающих кальцийсодержащие фосфатные биндеры (R. Shantouf et al., 2010).

В настоящее время севеламер выпускается в карбонатной соли (Renvela), заменившей гидрохлорид (Renagel), который усиливал проявления ацидоза. Дозировка севеламера осталась прежней, титруется от 1600 мг (1 капсула дважды в сутки) до 3200 мг/сутки. **Фактически севеламер сегодня признается как первая опция выбора среди фосфатбиндеров в лечении ХБП-МКН.**

У пациентов с ХБП 3–5-й стадий, не находящихся на диализе, оптимальный уровень ПТГ не известен. KDIGO® (2009) [2] предлагает у пациентов с уровнем интактного ПТГ (иПТГ) выше верхней границы нормы для данного метода в первую очередь оценивать нали-

чие гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефицита витамина D (2C). Целесообразно корректировать эти нарушения всеми нижеследующими методами или одним из них: уменьшением потребления фосфатов с пищей и назначением фосфатсвязывающих препаратов, сапплементацией кальция и/или нативным витамином D (уровень доказательности не классифицирован).

У пациентов с ХБП 3–5-й стадий, не находящихся на диализе, у которых сывороточный ПТГ прогрессивно нарастает и остается постоянно выше верхней границы нормы для данного метода определения, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов, KDIGO® (2009) [2] предлагает терапию кальцитриолом или аналогами витамина D (2C). У пациентов с ХБП 5D стадии предлагается поддерживать уровень иПТГ примерно в интервале 2–9-кратного превышения верхней границы нормы для данного метода (2C), а наличие выраженных отклонений уровня ПТГ в любую сторону внутри указанного диапазона должно побуждать к началу или изменению терапии во избежание прогрессирования до значений, выходящих за пределы указанного интервала (2C).

У пациентов с ХБП 5D стадии и увеличенным или повышающимся уровнем ПТГ KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать кальцитриол, или аналоги витамина D, или кальцимитетики, или комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D для снижения уровня ПТГ (2B). Целесообразно, чтобы первоначальный выбор препарата для лечения повышенного уровня ПТГ базировался на уровнях кальция и фосфата сыворотки, а также на других проявлениях ХБП-МКН (уровень доказательности не классифицирован). Целесообразно подбирать дозу кальция или не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов таким образом, чтобы лечение, направленное на контроль уровня ПТГ, не нарушало уровень кальция и фосфата (уровень доказательности не классифицирован). KDIGO® (2009) [2] рекомендует снижать дозу или отменять кальцитриол или другой стерол витамина D у пациентов с гиперкальциемией (1B) и с гиперфосфатемией (2D). Также предлагается уменьшать дозу кальцимитетиков или отменять их у пациентов

с гипокальциемией в зависимости от ее тяжести, сопутствующей терапии и клинических симптомов (2D). KDIGO® (2009) [2] предлагает уменьшать или отменять прием кальцитриола, аналогов витамина D и/или кальцимитетиков, если уровень интактного ПТГ снижается в два раза ниже верхней границы нормы для данного метода его определения (2С). Пациентам с ХБП 3–5D стадий с тяжелым гиперпаратиреозом, которые не ответили на медикаментозную/фармакологическую терапию, KDIGO® (2009) [2] предлагает выполнять паратиреоидэктомию (2В).

Следует подчеркнуть, что терапевтическое окно 1,25(ОН)2D₃ достаточно узкое и лечение витамином D связано с повышенным риском кардиоваскулярных кальцификаций, которые частично могут быть связаны с гиперкальциемией, гиперфосфатемией, увеличением активности костной щелочной фосфатазы, остеопонтина и уменьшением секреции гладкомышечными сосудистыми клетками ПТГ-связанного пептида. Дозы 1,25(ОН)2D₃, оптимальные для восполнения дефицита гормона, но не для развития токсических эффектов, все еще не установлены. Ежемесячный контроль ПТГ при использовании кальцитриола позволяет подобрать правильную дозу. Однако даже при передозировке токсический эффект лечебных доз 1,25(ОН)2D₃ потенциально обратим. Кроме того, токсический эффект лечебных доз 1,25(ОН)2D₃ может быть уменьшен при назначении кальцимитетиков.

Следует напомнить, что витамин D₃, реализуя свой эффект, взаимодействует с целым каскадом сигнальных молекул, а именно: сывороточным витамин-D₃-связывающим протеином, мембранным рецептором, 25-гидроксивитамин-D₃-24-гидроксилазой (CYP24) и, наконец, ядерным рецептором. Современные препараты могут вызывать активацию рецептора витамина с помощью не только активного метаболита витамина D₃, но и активного метаболита витамина D₂ (1,25-дигидроксивитамин D₂), например парикальцитолола. При прямом сравнении с кальцитриолом гиперкальциемия и гиперфосфатемия остаются одинаковыми, но сроки сохранения гиперкальциемии несколько короче при назначении парикальцитолола, что связывают с меньшей активацией КР в кишечнике. Признано целесообразным использование активных форм витамина D у пациентов, получающих диализ, и, возможно, после трансплантации почки.

Вместе с тем известно, что существует внепочечный синтез активного метаболита витамина D в макрофагах, эндотелии, предстательной железе, молочной железе и головном мозге. При снижении синтеза кальцитриола в почках поименованные ткани усиливают свой локальный синтез, хотя он мало сравним с почечным. Локальная выработка 1,25(ОН)2D₃ модулирует ряд клеточных функций для продления жизни пациентов с ХБП. Поэтому целесообразность назначения обеих форм витамина, возможно, обусловлена не только заместительной функцией кальцитриола, но и обеспечением субстрата для независимых внепочечных эффектов, служащих профилактикой

атеросклероза, гипертензии, иммунодефицита и развития рака.

Кальцимитетики увеличивают чувствительность кальцийраспознающего рецептора и понижают уровень кальция и ПТГ. Различают кальцимитетики I (неорганические вещества, например Mg²⁺, Gd³⁺, аминокликозиды, спермин) и II типов. Цинакальцет — кальцимитетик II типа, первый широко применяемый препарат у диализных пациентов с неэффективным результатом терапии витамином D. Суточная доза составляет 60–180 мг в один прием. При ХБП 3–4-й стадии цинакальцет может вызывать гипокальциемию и гиперфосфатемию. Однако продолжается накопление клинического опыта применения цинакальцета у пациентов с ХБП 3–4-й стадии и у посттрансплантационных больных. Кальцимитетики рекомендуются для длительного постоянного приема, при этом доза витамина D может быть уменьшена.

Суммируя вышеизложенное, влияние применяемых в настоящее время препаратов можно представить следующим образом (табл. 4).

Однако у ряда больных перечисленные мероприятия не приводят к нормализации/существенному уменьшению содержания ПТГ. Как правило, это обусловлено развитием гиперпластических узлов в паращитовидной железе, которые экспрессируют малое количество КР и ВР и поэтому не чувствительны к кальцию и терапии активным витамином D. В таких случаях рекомендуется визуализация паращитовидных желез. Для обнаружения и оценки размеров ПТГ используется УЗИ (+ цветной доплер), сцинтиграфия с Tc^{99m}, МРТ и КТ. Если одна из желез > 1,0 см в диаметре, по данным УЗИ, или уровень паратгормона превышает 600–800 пг/мл, следует ожидать резистентности к терапии кальцитриолом. Увеличение в размерах более 3 желез с признаками узелковой гиперплазии требует рассмотрения вопроса о назначении цинакальцета или о проведении паратиреоидэктомии оперативным путем или при помощи склерозирующей инъекции.

KDIGO® (2009) [2] определяет порядок лечения костей бисфосфонатами, другими препаратами для лечения остеопороза и гормоном роста. Пациентам с ХБП 1–2-й стадии с остеопорозом и/или высоким риском переломов по критериям Всемирной организации здравоохранения рекомендуется такое же лечение, как и для

Таблица 4. Влияние терапевтических средств на показатели фосфорно-кальциевого обмена

Параметр	Терапевтические средства			
	Кальцийсодержащие биндеры	Некальциевые биндеры	Витамин D	Кальцимитетики
Кальций	↑↑	↔ или ↑	↑	↓
Фосфор	↓↓	↓↓	↑	↓
ПТГ	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓

общей популяции (1A). Пациентам с ХБП 3-й стадии с уровнем ПТГ в пределах нормальных значений и остеопорозом и/или высоким риском переломов по критериям Всемирной организации здравоохранения предлагается такое же лечение, как и для общей популяции (2B). У пациентов с ХБП 3-й стадии с биохимическими изменениями вследствие ХБП-МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами предлагается при выборе лечения учитывать выраженность и обратимость биохимических нарушений и прогрессирования ХБП с обсуждением выполнения биопсии кости (2D). У пациентов с ХБП 4–5D стадий с биохимическими нарушениями вследствие ХБП-МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами предлагается проведение дополнительного обследования с биопсией кости до назначения терапии антирезорбтивными препаратами (2C). У детей и подростков с ХБП 2–5D стадий и сопутствующим отставанием в росте при желании дополнительного роста мы рекомендуем лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста после разрешения вопросов, связанных с дефицитом питания и биохимическими нарушениями вследствие ХБП-МКН (1A).

В KDIGO® (2009) [2] сформулированы оценка и лечение болезни костей после трансплантации почки. У пациентов в раннем посттрансплантационном периоде рекомендуется измерение уровня сывороточного кальция и фосфата по крайней мере еженедельно, до стабилизации (1B). У пациентов по прошествии раннего периода после трансплантации почки частоту мониторингования уровня сывороточного кальция, фосфата и ПТГ целесообразно основывать на наличии и степени выраженности нарушений, а также скорости прогрессирования ХБП (уровень доказательности не классифицирован).

Целесообразными интервалами мониторингования могут быть:

- при ХБП 1–3Т стадий, для сывороточного кальция и фосфата — каждые 6–12 месяцев и для ПТГ — однократно, с последующими интервалами между измерениями в зависимости от начального уровня и прогрессирования ХБП;

- при ХБП 4Т стадии для сывороточного кальция и фосфата — каждые 3–6 месяцев и для ПТГ — каждые 6–12 месяцев;

- при ХБП 5Т стадии для сывороточного кальция и фосфата — каждые 1–3 месяца и для ПТГ — каждые 3–6 месяцев;

- при ХБП 3–5Т стадий измерение щелочной фосфатазы ежегодно или чаще, при наличии повышенного уровня ПТГ.

У пациентов с ХБП, получающих терапию по поводу ХБП-МКН, или у тех, у кого выявлены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для контроля эффективности и побочных эффектов терапии (уровень доказательности не классифицирован). Целесообразно проводить лечение этих нарушений так же, как у пациентов с ХБП 3–5-й стадий (уровень доказательности не классифицирован).

KDIGO® (2009) [2] предлагает, чтобы у пациентов с ХБП 1–5Т стадий было возможным измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиола) с частотой повторных измерений в зависимости от его исходного уровня и терапии (2C). У пациентов с ХБП 1–5Т стадий предлагается корректировать дефицит и недостаточность витамина D при помощи терапевтических стратегий, рекомендуемых для общей популяции (2C). У пациентов с расчетным уровнем скорости клубочковой фильтрации не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м², если они получают кортикостероиды или имеют другие факторы риска остеопороза для общей популяции, KDIGO® (2009) [2] предлагает измерять МПК в первые три месяца после трансплантации почки (2D). У пациентов в первые 12 месяцев после трансплантации почки, с расчетным уровнем СКФ не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м² и низкой МПК, предлагается рассматривать возможность лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцитриолом или бисфосфонатами (2D). Также предлагается, что наличие ХБП-МКН, на которые указывают отклонения уровней кальция, фосфата, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D, должно оказывать влияние на выбор терапии (2C). Целесообразно обсуждать биопсию кости для определения тактики лечения, особенно до использования бисфосфонатов, из-за высокой частоты развития адинамической болезни костей (уровень доказательности не классифицирован).

Данные о тактике терапии после первых 12 месяцев недостаточны у пациентов с ХБП 4–5Т стадий. KDIGO® (2009) [2] предлагает не проводить рутинное измерение МПК, так как МПК не является предиктором риска возникновения переломов, как и в общей популяции, и не определяет тип болезни костей после трансплантации почки (2B). У пациентов с ХБП 4–5Т стадий с известной низкой МПК предлагается такое же лечение, как у пациентов с ХБП 4–5-й стадий, не получающих диализ.

В конце 2012 года ожидается публикация обновленных рекомендаций KDIGO®, посвященных диагностике и ведению пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена при сниженной функции почек. Этот факт еще раз подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы и ее междисциплинарный характер ввиду высокой смертности пациентов от сердечно-сосудистых причин.

Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) // Kidney International. — 2009. — 76 (Suppl 113). — S1-S130.*
2. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/RussianTranslationKDIGOCKD-MBDGuidelineSummary.pdf
3. *Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. — 196 с.*

UA.SEV.12.08.01