

АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА МЕЛЕНТЬЕВА
ординатор отделения гемодиализа, Республикаанская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
aamelenteva@rambler.ru

ОЛЬГА ЮРЬЕВНА БАРЫШЕВА
доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
olvar@karelia.ru

ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА ХЕЙФЕЦ
кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
carat@sampo.ru

АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ ЗУЕВ
заведующий отделением гемодиализа, Республикаанская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
dialys@medicine.karelia.ru

ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ СТРАТЕГОПУЛО
заведующий нефрологическим отделением, Республикаанская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Российская Федерация)
dialys@medicine.karelia.ru

МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК*

Хроническая болезнь почек является широко распространенным заболеванием, ее признаки отмечаются у каждого десятого жителя Земли. Минерально-костные нарушения – одни из особо значимых проявлений хронической болезни почек, так как встречаются практически у всех больных, имеют сложный многофакторный патогенез, значимо ухудшают прогноз, требуют особых подходов к консервативной терапии, а также своевременного оперативного лечения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, минерально-костные нарушения, вторичный гиперпаратиреоз, фактор роста фибробластов 23, ко-рецептор Klotho

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку она широко распространена (встречается, по данным различных исследований, у 6–20 % населения), связана с резким ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки.

Около 40 % взрослых имеют повышенный риск развития ХБП, среди них значительное число больных с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Многие годы серьезность проблемы ХБП недооценивалась, она оставалась в тени других социально значимых заболеваний.

Клинические проявления ХБП могут некоторое время отсутствовать, создавая впечатление «добропачественности» и «безвредности» болезни. Однако неопасных для жизни ХБП не бывает. Постепенно появляются клинические признаки ХБП, которые обусловлены вовлече-

нием в патологический процесс всех органов и систем.

Одной из особо значимых представляется проблема минеральных и костных нарушений – широко распространенных осложнений ХБП. Эта патология значимо ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных в стадии терминальной ХБП, а начальные проявления минеральных нарушений в виде внутриклеточного накопления фосфатов, компенсаторного повышения уровня FGF23 и снижения активности альфа-гидроксилазы появляются уже на ранних стадиях болезни. Минеральные и костные нарушения при ХБП подразумевают тесно взаимосвязанные лабораторные изменения, нарушения обмена костной ткани и процессы внекостной кальцификации, которые могут встречаться в различных сочетаниях.

Интерес к этой проблеме определяется прогностической значимостью этой патологии и тем, что большинство факторов минерального и костного обмена являются потенциально модифицируемыми.

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза обусловлен несколькими механизмами, во-первых, снижением фильтрации фосфатов уже начиная с III стадии ХБП в результате снижения массы действующих нефронов. На этом этапе постоянство концентрации фосфора в крови какое-то время компенсируется снижением его реабсорбции в проксимальном извитом канальце, что регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), уровень которого начинает повышаться. По мере дальнейшего прогрессирования ХБП повышенный уровень ПТГ больше не может компенсировать сниженную фосфор-экскретирующую функцию почек – развивается гиперфосфатемия. Во-вторых, происходит развитие дефицита кальцитриола (КТ) – активного метаболита витамина D_3 , синтезируемого в почках, что обусловлено уменьшением синтеза и активности 1-альфа-гидроксилазы по мере утраты почечной функции. К ХБП специфическим причинам падения уровня КТ можно отнести протеинурию (потеря 25(OH)D3-связывающего протеина-DBP) и низкую чувствительность кожи к ультрафиолету. Недостаток КТ вызывает снижение интестинальной абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, а также уменьшение супрессивного эффекта на синтез и секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи, действуя через собственные рецепторы (VDR), расположенные на поверхности клеток параситовидных желез (ПЩЖ). И в третьих, возникающая гипокальциемия воздействует на функцию ПЩЖ через недавно клонированные кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) по принципу обратной связи, способствуя повышению секреции ПТГ, под влиянием которого в костной ткани активизируются остеоклости, приводя к усилению ее реабсорбции, а в почках – возрастанию реабсорбции кальция в дистальных извитых канальцах.

При уремии, в результате снижения количества CaSR и VDR рецепторов, ПЩЖ теряют чувствительность к Ca и КТ, а секреция ПТГ становится постоянно высокой.

Согласно последним исследованиям, повышенный уровень фосфора плазмы независимо от уровня Ca^{2+} и КТ может непосредственно стимулировать секрецию ПТГ и гиперплазию ПЩЖ, в результате прямого влияния гиперфосфатемии на КТ-рецепторы, с нарушением связи кальцитриола со своими рецепторами, подавлением активности 1-альфа-гидроксилазы, конвертирующей 25(OH)D3 в 1,25(OH)2D3, снижением числа Ca-рецепторов и развитием резистентности к действию ПТГ.

Описанные механизмы ведут к повышению секреторной активности клеток ПЩЖ, хронической сверхстимуляции синтеза ПТГ, профиллерации клеток и увеличению массы параситовидных желез, приводя к их гиперплазии [2], [3], [5], [10], [12].

Важную роль, существенно изменившую современные представления о патогенезе вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), в последнее время отводят фактору роста фибробластов 23 (FGF23), синтезирующемуся в остеобластах и остеокластах в ответ на действие гиперфосфатемии и КТ и избирательно уменьшающему реабсорбцию фосфора в почках, по сути являясь фосфатурическим гормоном [1], [13]. Реализация эффекта FGF23 осуществляется через сложный рецептор, состоящий из собственного FGF-рецептора (FGFR) и ко-рецептора Klotho, экспрессирующихся в почках и ПЩЖ [10]. Действие FGF23 направлено на ингибицию проксимальной реабсорбции фосфатов, а также снижение активности альфа-гидроксилазы, что в результате уменьшает кишечную абсорбцию фосфатов [1], [13].

В настоящее время установлено, что повышение активности FGF23 происходит уже на ранних стадиях ХБП, значительно опережая увеличение ПТГ, и возрастает соразмерно снижению скорости клубочковой фильтрации, достигая максимума на V стадии ХБП, что предположительно связано с ретенцией фосфора и транзиторным увеличением внеклеточного пула фосфора по отношению к фосфору, находящемуся в циркуляции. Возникающий положительный баланс фосфатов в организме по неизвестным пока механизмам активирует остеоциты, приводя к избыточному образованию FGF23 и нормализации уровня фосфора на ранних стадиях ХБП [1], [12].

FGF23\Klotho также участвует в регуляции ПТГ, действуя через свои рецепторы в ПЩЖ, снижая экспрессию мРНК ПТГ и его секрецию. Возникающий парадокс, связанный с увеличением ПТГ на фоне фосфатурического действия FGF23 в ходе исследований, объясняется снижением экспрессии FGFR и Klotho на фоне пролиферативных и гиперпластических процессов в ПЩЖ, что приводит к относительной резистентности ПЩЖ к FGF23 с одной стороны, а с другой – нарушением геномного контроля синтеза ПТГ вследствие снижения синтеза КТ, индуцированного FGF23, что перевешивает ПТГ ингибирующее действие FGF23 на уровне ПЩЖ [1], [8].

По данным многих исследований, в последние годы была обнаружена корреляция между увеличением этого фактора в крови и прогрессированием ХБП, а также смертностью пациентов как на преддиализном этапе, так и на диализе [1], [9], [13].

Высокий уровень ПТГ приводит к высокообменному заболеванию кости, повышает процессы ремоделирования костной ткани. С морфологической точки зрения изменения соответствуют фиброзному остеиту с характерным увеличением количества остеокластов, усиленной костной резорбцией и образованием полостей с последу-

ющим замещением их фиброзной тканью. Множественные остеобласти окружены большими остеоидными массами без нормальной минерализации [3], [4]. При этом нарушается не только структурная интеграция кости, но и уменьшается ее плотность, толщина кортикального слоя, что сопряжено с высоким риском переломов.

Таким образом, факторами, способствующими развитию ВГПТ, являются: гиперфосфатемия, гипокальциемия, повышение уровня FGF23/Klotho, дефицит кальцитриола, снижение плотности VDR и Ca-SR на поверхности ПЩЖ, нарушение регуляции кальций-зависимой секреции ПТГ и повышенная пролиферация клеток ПЩЖ.

Одним из характерных клинических проявлений ВГПТ является мучительный кожный зуд, как правило, исчезающий после начала диализного лечения или выполнения паратиреоидэктомии. Характерны боли в костях, главным образом локализующиеся в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях, голенях, без четкой корреляции с рентгенологической картиной. Возможно развитие псевдоподагры и периартрита, при этом суставной синдром связан с отложением кристаллов пирофосфата кальция и напоминает подагру. Вследствие возникающих изменений в структуре коллагена возможны спонтанные разрывы сухожилий [4], [10], [12].

Клиническими последствиями ВГПТ чаще всего являются переломы костей различной локализации: компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер, трубчатых костей и развитие внекостной кальцификации, которая представляет серьезную проблему у больных с ХБП. Появление кальцификатов различных размеров возможно вблизи суставов, в коже, внутренних органах (сердце, легкие, почки, желудок, скелетные мышцы), приводя к нарушению их функции с развитием застойной сердечной недостаточности, нарушениям ритма и проводимости, снижениям перфузионной и диффузионной способности легких с развитием легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка. Кальцификация сердца и легких ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Редко депонирование кальция обнаруживается в роговице и/или конъюктиве глаза, приводя к так называемому синдрому «красных глаз» при уремии. Распространенной является кальцификация сосудов, частота развития которой у диализных больных варьирует от 3 до 83 % [12]. В патологический процесс могут вовлекаться почти все артерии: сердца, верхних и нижних конечностей, таза, брюшной полости, грудной клетки, головного мозга, глаз. Серьезной проблемой у больных с ХБП, особенно длительно получающих диализную

терапию, является тяжелое ишемическое поражение кожи с формированием некрозов (на фоне кальцификации меди кожных и подкожных артериол), присоединением вторичной инфекции и высокой летальностью (до 80 %). Данный синдром известен с 1962 года, был назван Seyle кальцифилаксисом. В последующем при описании данного синдрома многими авторами также закрепилось понятие «кальцифицирующая уремическая артериолопатия». Развитию некрозов кожи с формированием язв предшествует появление на коже синюшно-фиолетовых пятен, эритематозных подкожных узелков, резко болезненных при пальпации. Как правило, поражаются нижние конечности. Болевой синдром при этом настолько выражен, что нередко требует назначения наркотических анальгетиков. Открытые кожные раны являются хорошими входными воротами для инфекций.

Известными факторами риска кальцификации являются: женский пол, ожирение, сахарный диабет, недостаточность питания и гипоальбуминемия, гипотония, высокий уровень сывороточного кальция и фосфатов, дефицит протеинов C и S, гиперкоагуляция, локальные травмы, а также прием варфарина. Последний является ингибитором активации матриксного витамина K-зависимого ингибитора кальцификации (GLA-протеина) [2], [3], [12]. Описаны случаи регресса кальцификации у некоторых больных после паратиреоидэктомии или пересадки почки.

Диагностика минерально-костных нарушений при ХБП включает в себя лабораторные и инструментальные исследования. Золотым стандартом является выполнение биопсии костной ткани с последующим гистоморфометрическим исследованием, что, однако, малодоступно ввиду высокой стоимости, инвазивности и сложности технологии выполнения. Лабораторные данные, согласно рекомендациям KDIGO 2009 года, включают в себя исследование уровня кальция сыворотки (ионизированного или скорректированного по альбумину), фосфатов, ПТГ и щелочной фосфатазы начиная со стадии ХБП 3. Увеличение уровня ПТГ более 300 пг/мл является критерием наличия высокообменного заболевания кости. На ранних стадиях ХБП, при относительной сохранности альфа-гидроксилазной активности, целесообразно определение 25(OH) D3. К инструментальным методам относится выполнение ультразвукового исследования с целью верификации гиперплазированных ПЩЖ и/или сцинтиграфии. В качестве оценки внескелетной кальцификации используется эхокардиоскопия (кальциноз сердца), электронно-лучевая компьютерная томография и мультисрезовая компьютерная томография (кальциноз коронарных артерий), рентгенография (переднебоковой обзорный снимок брюшной полости и таза) [5], [10], [12].

Согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП (Российское диализное общество, май 2010 года), препаратами первой линии терапии вторичного гиперпаратиреоза являются препараты альфа-гидроксилированной формы витамина Д₃ – альфакальцидол, кальцитриол. Терапия препаратами данной группы эффективна в отношении угнетения паратиреоидного гормона как при ежедневном пероральном, так и при интермиттирующем пероральном и внутривенном вариантах введения. Применение внутривенного введения препаратов данной группы обосновано при терапии умеренного или выраженного вторичного гиперпаратиреоза при отсутствии достаточного эффекта от пероральных форм, а также при сомнительной комплаентности пациента в приеме пероральных форм. Благодаря плейотропным эффектам воздействия на рецепторы витамина Д, таким как противовоспалительный, антипролиферативный, снижение активности РААС, возможно ренопротективное действие данных препаратов. А снижение агрегации тромбоцитов, моделирование экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в эндотелиальных клетках уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Побочными эффектами, ограничивающими прием данной группы препаратов, являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, ассоциированные с повышением их всасывания в кишечнике.

Из современных селективных активаторов рецепторов витамина Д наиболее распространен парикальцидол (Земплар), созданный в 1985 году. Его применение сопряжено с существенно меньшим риском развития гиперкальциемических и гиперфосфатемических осложнений, в связи с чем они могут применяться в больших дозах. Селективные активаторы рецепторов к витамины Д более эффективны в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза в сравнении с альфакальцидолом и кальцитриолом [5], [12].

Применение кальцимиметиков (Цинакалцета) приводит к значимому снижению уровней паратиреоидного гормона, кальция и фосфатов сыворотки крови у пациентов с ХБП. Также, согласно проведенным исследованиям, он эффективно подавляет пролиферацию ПЩЖ – эффект, не свойственный активным метаболитам витамина Д. Цинакалцет в сочетании с препаратами витамина Д значительно более эффективен в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза и минеральных нарушений, связанных с ним, в сравнении с изолированным приемом препаратов витамина Д. Однако применение Цинакалцета связано с большей частотой развития тошноты и рвоты.

Для предупреждения и коррекции гиперфосфатемии необходимо ограничение потребления диетарного фосфора, что в условиях лечения ди-

ализом является крайне затруднительным в связи со снижением поступления белковой пищи и риском развития белково-энергетической недостаточности.

В настоящее время широкое распространение получили фосфат-связывающие препараты, уменьшающие интестинальную абсорбцию кальция.

Традиционные соли кальция – дешевые и достаточно эффективные препараты. Однако при их применении необходимо учитывать риск всасывания значительной доли поступающего в желудочно-кишечный тракт кальция. Эта доля, по данным фармакокинетических исследований, составляет более половины от всей массы кальция, поступающего в организм больного ХБП, способствуя кальцификации сосудов и мягких тканей. Алюминийсодержащие фосфат-связывающие препараты (ФСП) и соли лантана практически не используются, что связано с выявлением в исследованиях проявлением токсичности. Наиболее изученный бескальциевый ФСП – севеламера гидрохлорид – в большинстве контролируемых исследований продемонстрировал способность тормозить процесс кальцификации артерий (в сравнении с солями кальция) [2], [3], [5], [6], [12].

В некоторых случаях повышение эффективности диализной терапии (увеличение диализного времени/кратности сеансов) может способствовать устранению гиперфосфатемии. Для коррекции гиперкальциемии и связанных с ней осложнений рекомендуется использовать диализ с уровнем кальция 1,25–1,5 ммоль/л.

К факторам, определяющим необходимость оперативного лечения, относятся: тяжелый гиперпаратиреоз (стойкий сывороточный уровень ПТГ более 800 пг/мл), рефрактерный к медикаментозной терапии, биомеханические проблемы (переломы, разрывы сухожилий квадрицепса, эпифизеолиз у детей), наличие кальцифилаксии. Вопрос о паратиреоидектомии должен обсуждаться, если расчетный вес параситовидной железы превышает 1 г, когда концентрация ПТГ не снижается после короткого (6–8 недель) периода лечения активными формами витамина Д (Рекомендации ERA/EDTA 2000).

На сегодняшний день известно два вида паратиреоидэктомий: нехирургический, включающий введение под контролем УЗИ в гиперплазированные ПЩЖ этанола или кальцитриола, однако убедительных доказательств эффективности данного метода не представлено, и хирургическая паратиреоидэктомия, подразумевающая тотальное удаление всех гиперплазированных ПЩЖ, с возможной аутотрансплантацией части ПЩЖ под кожу плеча или предплечья.

Современные представления о ВГПТ позволяют более точно расставить акценты в отношении терапии ВГПТ, и очевидным является то,

что лечение, в том числе воздействие на факторы риска прогрессирования ХБП, должно начинаться на ранних стадиях ХБП, когда скорость клубочковой фильтрации еще нормальная.

* Работа выполнена при поддержке Программы стратегического развития (ПСР) ПетрГУ в рамках реализации комплекса мероприятий по развитию научно-исследовательской деятельности на 2012–2016 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // Нефрология. 2011. Т. 15. № 4. С. 11–20.
2. Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П. Активаторы рецепторов витамина Д и сосудистая кальцификация // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 276–289.
3. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Козловская Л. В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий // Клиническая нефрология. 2011. № 1. С. 58–68.
4. Рожинская Л. Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 241–247.
5. Шило В. Ю. Селективная активация VDR-новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // Клиническая нефрология. 2012. Vol. 2. P. 32–41.
6. Albaaj F., Hatchinson A. J. Phosphat control in renal disease // European Nephrology. 2007. Vol. 1. P. 30–34.
7. Gutierrez O., Isakova T., Shree E. et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Jul. 16(7). P. 2205–2215.
8. Iddo Z., Ben-Dov H. G. The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117 (12). P. 4003–4408.
9. Ix J. H., Shlipak M. G., Wassel C. L. et al. Fibroblast growth Factor 23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul study // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25. P. 993–997.
10. 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); S. 1–130.
11. Moe S. M. et al. Uraemic vascular calcification // J. R. Coll Physicians Edinb. 2004. Vol. 34. P. 280–286.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. 2003 (suppl. 3); 42. P. 1–202.
13. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. FGF 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // J. Bone Miner. Res. 2004. Mar. Vol. 19 (3). P. 429–435.
14. Stenvinkel P., Carrero J. J., Axelsson J. et al. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? // Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 505–521.
15. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23 // Nature. 2006. Dec. Vol. 7. P. 770–774.