

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у больных хронической почечной недостаточностью

Май Отс, Галина Земцовская

Клиника внутренних болезней, Тартуский университет, Эстония

Phosphorus-Calcium disorders in patients with chronic renal failure

Mai Ots, Galina Zemtsovskaja

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фосфорно-кальциевый обмен, ренальная остеодистрофия, гиперпаратиреоз, лечение.

Введение

В течение последних лет нарастает количество исследований, подчеркивающих важность качества жизни больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). Несколько десятилетий назад считали, что достаточно просто сохранить жизнь больному. Сегодня мы все осознаем, что наши усилия могут оказаться ничего не стоящими, если жизнь больного не будет полноценной и значимой. Это касается не только пациентов, находящихся на почечной заместительной терапии, но также больных в преддиализной фазе. Поэтому врачу необходимо четко разбираться в механизмах действий, возможностях и ограничениях различных препаратов, а также в методах, используемых при лечении больных на разных стадиях ХПН.

Уремические симптомы, такие, как тошнота, рвота, зуд, развиваются в течение определенного времени в стадии умеренно выраженной ХПН, при этом не всегда у больных имеются высокие показатели интоксикации (мочевина сыворотки, фосфор и др.). Также известно, что почечная анемия развивается в связи со снижением массы действующих нефронов. Оба состояния, гиперфосфатемия и анемия, являются определяющими для прогноза больного, поэтому важны их ранняя диагностика в преддиализной стадии и лечение.

За последнее десятилетие существенно изменилось понимание патофизиологических механизмов, ведущих к прогрессированию хронических нефропатий. Независимо от того, каким был первичный характер поражения почек, иммунный или неиммунный, почки подвергаются адаптивным изменениям в сохранившихся нефронах. Главные механизмы, которые включаются в этот процесс, могут быть различными: гемодинамические (внутрипочечная и системная гипертензия, гиперфильтрация), гематолого-биохимические (аккумуляция тромбоцитов, депозиция фибрина, дислипидемия и т. д.), целлюлярные (пролиферация резидентных клеток и изменение фенотипа, инфильтрация моноцитов по-

чечного клубочка и интерстиция и т. д.), молекулярные (активация ренин-ангиотензиновой системы, освобождение цитокинов, снижение продукции кальцитриола и эритропоэтина). Массивная протеинурия также играет важную роль в прогрессировании нефропатий. Среди других метаболических нарушений, ведущих к прогрессированию клубочковых и тубулоинтерстициальных изменений, упомянем лишь избыточное отложение кальция. Быстрое прогрессирование сердечно-сосудистых нарушений является результатом сочетанного действия многих факторов, связанных как с самим пациентом (возраст, наследственные факторы, образ жизни, наличие диабета и др.), так и с особенностями уремии (характер нефропатии, тяжесть анемии, гиперфосфатемии, дислипидемии и др.), а также с лечением ее методом диализа.

Очевидно, что необходима ранняя диагностика поддающейся лечению нефропатии и замедление ее прогрессирования до стадии ХПН, требующей применения диализа. Как известно, в ряде стран самую большую группу больных сегодня составляют больные диабетической нефропатией и гипертонической болезнью. Современный подход к лечению ХПН предполагает раннее начало консервативной терапии для замедления прогрессирования нефропатии в комбинации с патогенетически-заместительной терапией. Последняя включает:

- лечение артериальной гипертензии: блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция;
- коррекция кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса: питание в соответствии с предписанной диетой, коррекция ацидоза, гипо- или гипернатриемии, гиперкалиемии;
- адекватное лечение мочевого и других инфекций;
- лечение почечной анемии: эритропоэтин и препараты железа;
- коррекция обмена кальция и фосфора: диета, препараты кальция, фосфат-связывающие препараты,

Адрес для переписки: Эстония, 51014, г. Тарту, ул. Пуусера, 6, Тартуский университет, Клиника внутренних болезней
Телефон: 372-7-448-272, 372-7-448-607 (факс). Май Отс
E-mail: maiots@klinkkum.ee

кальцитриол;

- лечение гиперлипидемии: диета, статины;
- адекватный диализ;
- трансплантация.

Уремическая гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз

Как правило, уже в ранней стадии ХПН выявляются нарушения обмена фосфора (P) и кальция (Ca). Клинические и лабораторные изменения, обусловленные гиперпаратиреозом, являются частой проблемой при ХПН. Контроль гиперфосфатемии, профилактика и раннее лечение вторичного гиперпаратиреоза являются важными и трудными проблемами. Их коррекция может предупредить серьезные осложнения.

Обмен кальция и фосфора в здоровом организме находится в динамическом равновесии, компенсаторные механизмы регулируют его при гипер- или гипокальциемических или -фосфатемических состояниях.

При патологических состояниях, прежде всего при ХПН, когда имеет место прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов и снижается и продукция активного метаболита витамина D₃ в почках, выведение фосфора из организма уменьшается и развивается гиперфосфатемия. Если больному назначить диету со сниженным содержанием фосфора, можно на некоторое время блокировать компенсаторное повышение секреции паратгормона (ПТГ). Этому способствуют регулярные сдвиги – повышение экскреции P в ответ на усиленное образование ПТГ, которые могут приводить к тому, что в ранней стадии ХПН возможно повышение концентрации ПТГ без серьезной гиперфосфатемии. Клинические проявления этого гиперпаратиреоза часто скрыты за общими симптомами уремии и интоксикации. При серьезном повреждении почек и уменьшении скорости клубочковой фильтрации до 20 мл/мин ПТГ больше не в состоянии повышать экскрецию фосфора, развивается персистирующая гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз. В этих случаях уже только применения диеты с ограниченным потреблением фосфатов не хватает для того, чтобы достигнуть баланса кальция и фосфора. Необходимо назначать фосфат-связывающие препараты для того, чтобы связать фосфаты, поступающие с пищей. Диализ также дает возможность очищать кровь от лишнего фосфора. Однако если больной останется без лечения или если лечение недостаточное, могут развиваться различные нарушения костной минерализации. Эти состояния могут быть причиной болей в костях, патологических переломов и образования кальцификатов.

Клинические синдромы при почечной остеодистрофии

У больных ХПН могут наблюдаться различные остеопатии. Почечная остеодистрофия является одним из серьезных осложнений, наблюдаемых у больных, находящихся на постоянном гемодиализе. Она может быть результатом связанных с ХПН вторичного гиперпаратиреоза и снижения содержания витамина D в крови.

1. Синдромы, связанные с повышенным обменом в костной ткани. Эктопическое осаждение

фосфата кальция или так называемая метастатическая кальцификация возникает у больных с почечной недостаточностью, сопровождающейся гиперфосфатемией. Клинически это может выражаться в виде покраснения глаз и кожного зуда. Висцеральные кальцификаты наблюдаются примерно у 40% больных, подвергшихся диализу, и у 11% больных в преддиализной стадии. Кальцификаты образуются по ходу сосудов и в рыхлой неоформленной соединительной ткани стромы внутренних органов и мышц. Места кальцификации могут быть различными: артерии, глаза (корнеальные и конъюнктивальные области), околоуставные пространства (нодулярные, опухолевые кальцификаты), кожа и подкожная клетчатка, а также различные органы (в основном сердце, легкие, почки, желудок). При хронической гиперфосфатемии организм может бороться с уменьшением уровня кальция в плазме за счет компенсаторных механизмов. Поэтому гиперфосфатемия может наблюдаться как при нормальном, так и при повышенном уровне кальция. Патологическая химическая среда организма является причиной возникновения кальцификатов. Произведение (Ca × P) является главным показателем, критический уровень которого способствует осаждению фосфата кальция вне костных тканей. Метастатическая кальцификация как тяжелое осложнение может вызвать так называемую «кальцифилаксию», при этом наблюдается кальцификация мелких сосудов, а также возникновение ишемии на периферии. Часто возникает ишемическое повреждение периферических областей конечностей, которое вначале проявляется цианозом, позже переходящим в некроз. Это состояние необходимо активно лечить, регулируя Ca–P-гомеостаз. Часто требуется ампутация. Так как некротизированные области являются местами возникновения инфекции, больным угрожает сепсис, и поэтому возникновение у больных ХПН *кальцифилаксии* является признаком плохого прогноза.

«*Osteitis fibrosa cystica*». Гиперфосфатемия вызывает усугубление гиперпаратиреоза прямо и косвенно. У больных, находящихся на диализе, в связи с постоянной стимуляцией ПТГ, уменьшенной продукцией кальцитриола и гипокальциемией, со временем развивается вторичный гиперпаратиреоз. Возникает гиперплазия паратиреоидных желез. Гиперфосфатемия и самостоятельно вызывает секрецию ПТГ, как показано в экспериментальных и клинических работах. ПТГ стимулирует новообразование костной ткани путем стимуляции активности остеокластов и остеобластов. Результатом этого является околотрабекулярный фиброз, так называемая туннелеобразная резорбция и возникновение волнообразного, нерегулярного строения костной ткани. Если скорость резорбции превышает скорость образования костной ткани, может возникнуть уменьшение скелетной массы.

2. Синдромы, связанные с пониженным обменом веществ в костной ткани. У больных ХПН может отмечаться низкая активность обмена веществ костной ткани чаще в сочетании с низким уровнем ПТГ. Раньше использовали много препаратов, связывающих фосфаты, которые содержали алюминий, при этом наблюдалось много осложнений, в частности – остеомалация (размягчение костной ткани). В настоящее время, хотя такие препараты давно уже не применяются, осте-

омалаяция все еще встречается. Эта разновидность почечной остеодистрофии особенно часто наблюдается у больных, находящихся на перитонеальном диализе. И это несмотря на то, что нет интоксикации алюминием. Поэтому необходимо, особенно у больных, находящихся на перитонеальном диализе, следить, чтобы значения ПТТ были бы на верхней границе нормы или в два раза выше нормы, чтобы предохранить от повреждений, которые могут возникнуть из-за пониженного обмена веществ в костной ткани. При алюминийевой интоксикации описаны классические изменения, связанные с пониженным обменом веществ в костной ткани. Они могут быть, в основном, двух типов:

1) «**Динамическая костная болезнь**» («*Adynamic bone disease*»). В этом случае скорость ремоделирования костной ткани уменьшается и возникает дефект минерализации, при котором уменьшено количество остеокластов и остеобластов, возникают тонкие участки остеоида, в то же время в костях нет признаков фиброзной ткани. Этиология этого явления неизвестна, но вероятно, что преклонный возраст, подавление синтеза ПТТ, диабет и, может быть, гиперкальциемия, являются факторами риска.

2) **Остеомалация** характеризуется дефектом костной минерализации, при которой наблюдается накопление остеоида или неминерализованной костной ткани, сопровождающееся увеличением количества остеобластов.

Диагностика

Биохимические анализы. Костные изменения при ХПН невозможно дифференцировать, применяя только биохимические тесты. В основном их используют для контроля эффекта лечения. Так, регулярно исследуют в крови содержание кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТТ, а также концентрации витамина D и алюминия. Из новых лабораторных исследований надо подчеркнуть важность костного изоэнзима щелочной фосфатазы, остеокальцина, дезоксиридинолина и других маркеров костного обмена, которые находятся в стадии изучения.

Радиологические исследования. Больному перед началом лечения диализом показано делать рентгенограммы костей и повторять их через год. Таким образом, с помощью рентгенологических данных можно оценить и диагностировать динамические изменения или специфические синдромы, например диагностировать кальцификаты мягких тканей. Также при *osteitis fibrosa cystica* выявляются характерные изменения в костной подperiостальной резорбционной поверхности и волнообразное изменение эндооста в дистальных частях конечностей. В настоящее время широко используется новый метод оценки плотности костной ткани – денситометрия.

Биопсия костей – самый точный метод исследования в диагностике почечной остеопатии. Используется окраска по Masson-Goldner и серебром по Von Kossa. Часто также применяется тетрациклиновый тест, когда за 20 и 10 дней до биопсии назначают больному 500 мг тетрациклина и с помощью флюоресцентного микроскопа оценивают скорость минерализации.

Лечение

На основании крупных ретроспективных исследований было установлено, что в последнее десятилетие профилактика гиперфосфатемии у больных с ХПН улучшилась недостаточно. Ранее корректирование диеты и использование фосфат-связывающих препаратов дает хороший эффект и позволяет предупреждать осложнения, возникающие при тяжелых нарушениях кальций-фосфорного обмена. После начала лечения диализом у больных есть дополнительный фактор – процедура диализа, позволяющая удалить из организма избыточный фосфор. Но, несмотря на лечение, у 50% больных на диализе персистирует гиперфосфатемия, которая является одним из факторов риска повышенной смертности. Точный механизм этого влияния неизвестен. Одной из вероятных возможностей является возникновение кальцификатов в мягких тканях и стенках кровеносных сосудов, что приводит к нарушениям ритма сердца и инфарктам.

Диета. Для предупреждения аккумуляции фосфора необходимо советовать больным уменьшать количество фосфора в пище, но в то же время следить, чтобы не возник синдром недостаточного питания. Большинство богатых белками продуктов питания, содержат также и много фосфора: молочные продукты, мясо, рыба. При низкобелковой диете (40 мг/сут) хоть и достигается пониженная абсорбция фосфора, но у больных возникает синдром недостаточного питания, что приводит к отрицательному азотистому балансу, который, в свою очередь, опасен в отношении прогрессирования хронической нефропатии и усугубления симптомов ХПН. При ХПН необходимое потребление белка в сутки составляет 1,0–1,2 г/кг веса тела, чтобы обеспечить адекватное питание. Такая диета содержит примерно 32 ммоль (1000–1300 мг) фосфора в сутки.

Диализ. Ни гемо-, ни перитонеальный диализ не являются особо эффективными методами очищения организма от фосфора, так как часть фосфора находится в клетках. При упорной гиперфосфатемии с помощью процедур гемодиализа в адекватном режиме (3 раза в неделю по 5 часов) можно удалить 33 ммоль фосфора при каждом сеансе. В сумме, таким образом, можно удалить до 100 ммоль за неделю. Такой же эффект достигается и при перитонеальном диализе.

Фосфат-связывающие препараты. Их история начинается в 1960 годах, когда заметили, что у больных, принимающих антациды, не появлялись подкожные отложения кальция. В семидесятых-восьмидесятых годах использовали много фосфат-связывающих препаратов, содержащих алюминий, но из-за их токсического действия (osteопатия, энцефалопатия, анемия) в настоящее время в основном используют соединения кальция. Эти препараты действуют в кишечнике, препятствуя всасыванию фосфора, хотя одновременно их применение сопровождается такими побочными действиями, как гиперкальциемия, кальцификаты мягких тканей. Фосфат-связывающие препараты связывают поступающие с пищей фосфаты и таким образом уменьшают их всасывание из кишечника в кровь. Применение карбоната кальция значительно чаще осложняется гиперкальциемией, чем применение ацетата кальция. В то же время, оба препарата способствуют кальцификации мягких тканей.

Можно также употреблять магний-содержащие или алюминий-содержащие препараты. Последние очень эффективны, однако из-за многочисленных побочных реакций, возникающих, например, от интоксикации алюминием, их можно назначать только на непродолжительное время – не более 2–4 недель. Новые фосфат-связывающие препараты (RenaGel®) являются синтетическими и проявляют свое действие, связывая фосфор в кишечнике, не действуя при этом на обмен кальция.

Кальцитриол широко применяют при комбинированном лечении вторичного гиперпаратиреоза. Применение кальцитриола понижает уровень ПТГ и улучшает гистологическую картину костной ткани. Его также используют как профилактическое средство для предупреждения возникновения вторичного гиперпаратиреоза. Обычно же начинают лечение тогда, когда уровень ПТГ в 2–3 раза выше нормального значения. Доза зависит от уровня ПТГ, способ применения может быть пероральный или внутривенный. К серьезным осложнениям относится гиперкальциемия, поэтому больные нуждаются в контроле уровня сывороточного кальция.

К сожалению, метаболиты витамина D повышают всасывание фосфатов в кишечнике, поэтому в случае гиперфосфатемии прием таких препаратов, как кальцитриол, должен быть прекращен. Для достижения хорошего эффекта терапии кальцитриолом концентрация фосфора в сыворотке должна быть в пределах нормы, что достигается с помощью фосфат-связывающих препаратов. К сожалению, часто они содержат также кальций, что, в свою очередь, предрасполагает к возникновению гиперкальциемии. В настоящее время синтезированы новые фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальция. На них возлагают большие надежды в достижении лучшего эффекта при лечении гиперфосфатемии.

Паратиреоидэктомия является методом выбора при лечении тяжелого вторичного гиперпаратиреоза. Абсолютным показанием считается возникновение фиброзного остейта, который невозможно корригировать путем лечения кальцитриолом, или персистирующей гиперкальциемии с повышенным значением ПТГ. Также и диссеминирующий кожный некроз является показанием к хирургическому удалению паратиреоидных желез. Относительными показаниями являются возникновение кальцификатов мягких тканей, не поддающийся лечению кожный зуд, а также увеличение паратиреоидных желез с одновременным высоким уровнем ПТГ.

Рекомендуемая литература

1. Новиков АИ. Способы коррекции гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности и при лечении диализом. *Терапевтический архив* 1997; 12: 63–67.
2. Тануйлова О. Лечение уремической гиперфосфатемии. *Русский медицинский журнал* 1997.
3. Тануйлова О. Влияние орального приема 1-α гидрокальциферола на плотность костной ткани у больных, находящихся на гемодиализе. *Русский медицинский журнал* 1997.

4. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 1996; 6: 5–10.
5. Chertow GM, Dillon M, Burke SK et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemo-dialysis patients. *Clinical Nephrology* 1999; 51 (1): 18–26.
6. Fournier A, Fardellone P, Achard JM et al. Importance of vitamin D repletion in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 819–823.
7. Rostrand SG, Druce TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
8. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
9. New Vitamin D Analogues in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1998; Supplement 2: 32.
10. Mucsi I, Hercz G, Uldall R et al. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998 May; 53 (5): 1399–1404.
11. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 57–61.
12. Llach F. (Editorials) Calcific Uremic Arteriopathy (Calciphylaxis): An Evolving Entity? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 514–518.
13. Slatopolsky EA. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 12: 3–8.
14. Ribero S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valves calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–2040.
15. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA et al. Effect of RenaGel®, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2303–2310.
16. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M et al. Behavior of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 6): 43–48.
17. Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 640–644.
18. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM et al. Poly [allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66–71.
19. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (4): 596–602.
20. Druce TB. A clinical approach to the uraemic patient with extracerebral calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 37–42.
21. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy in Brenner and Rector's *The Kidney* 1996; 2187–2273; ed. By Brenner BM.
22. Fernandez E, Montoliu J. Successful treatment of massive uraemic tumoral calcinosis with daily hemodialysis and very low calcium dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (8): 1207–1209.
23. Slatopolsky EA, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229–236.
24. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: 432–437.
25. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049–1056.
26. Maber ER, Young G, Smyth-Walsh B et al. Aortic and mitral valve calcification in patient with ESRD. *Lancet* 1987; 2: 875–877.
27. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA et al. Calciphylaxis in man. *Arch Int Med* 1976; 136: 1273–1280.