

Витамин D дефицитные состояния и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей на диализе и после трансплантации почки: диагностика и лечение

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}

¹ Кафедра детских болезней №1 УО "Белорусский государственный медицинский университет", 220116 Минск, пр. Дзержинского д. 83, Беларусь

² Национальная академия наук Республики Беларусь, 220072 Минск, пр. Независимости д. 66, Беларусь

Vitamin D deficient conditions and phosphorus-calcium disorders in children on dialysis and after kidney transplantation: diagnosis and treatment

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

Ключевые слова: витамин D, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, фосфорно-кальциевые нарушения, гиперпаратиреоз, лечение колекальциферолом, дети

Резюме

Цель работы: определить распространенность дефицита и недостаточности витамина D, вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек 4-5 стадий (ХБП 4-5), на гемодиализе (ГД), на перитонеальном диализе (ПД), после трансплантации почки (Тх) и оценить изменения этих параметров на фоне лечения колекальциферолом (Д₃) и приема фосфат-связывающих препаратов, содержащих карбонат кальция и Д₃ (Са-Д₃).

Методы: сывороточные уровни кальция, фосфора, общего 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D), интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) определены у 106 детей (возраст 12,4±4,8 лет): Тх – 53 человека, ПД – 18, ГД – 23, ХБП 4-5 без диализа – 12. Дефицит витамина D определялся при 25(ОН)D крови <20 нг/мл, недостаточность – 20-29 нг/мл.

Результаты: дефицит и недостаточность 25(ОН)D выявлены у 86,8% Тх, у 88,9% ПД, у 91,3% ГД и у 75% ХБП 4-5. Наименьшие значения 25(ОН)D обнаружены в ПД группе. Вторичный гиперпаратиреоз встречался у 1,9% Тх, 44,4% ПД, 47,8% ГД и 50% ХБП 4-5. Выявлены сезонные колебания 25(ОН)D и его снижение в динамике наблюдения у Тх. Прием Са-Д₃ не менее 1 года сопровождался нормализацией фосфора у 45,5% ПД пациентов с развитием гиперкальциемии у 31,8% и снижением уровней ПТГ ниже целевых у 76,2% детей. При ежедневном приеме 8 тыс. МЕ Д₃ у 75 % детей выявляются высокие или токсические уровни 25(ОН)D крови.

Выводы: дефицит и недостаточность витамина D широко распространены у детей, получающих ПД, ГД, с ХБП 4-5 и после Тх, что требует как лечения, так и в последующем поддерживающей терапии препаратами витамина D.

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
Тел.: +375172503761 e-mail: baiko@yandex.ru

Corresponding author: Sergey V Baiko
Тел.: +375172503761 e-mail: baiko@yandex.ru

Abstract

Aim: to determine the prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D (vitD), secondary hyperparathyroidism and calcium-phosphorus disorders in children with chronic kidney disease stages 4-5 (CKD 4-5), on hemodialysis (HD), on peritoneal dialysis (PD), after kidney transplantation (Tx) and to assess changes of these parameters on the background of treatment with cholecalciferol (D₃) and with phosphate-binding agents containing calcium carbonate and D₃ (Ca-D₃).

Methods: serum levels of calcium, phosphorus, total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), intact parathyroid hormone (PTH) were determined in 106 children (age 12.4±4.8 years): Tx 53, PD 18, HD 23, CKD 4-5 without dialysis 12. If 25(OH)D in blood was <20 ng/ml – deficiency, if 20-29 ng/ml – insufficiency.

Results: vitamin D deficiency and insufficiency of revealed in 86.8% Tx patients, 88.9% PD patients, 91.3% HD patients, and 75% of CKD 4-5 patients. The lowest values of 25(OH)D was detected in the PD group. Secondary hyperparathyroidism was found in 1.9% Tx patients, 44.4% PD patients, 47.8% HD patients, and 50% of CKD 4-5 patients. Seasonal variations of 25(OH)D levels and a decrease in its levels with time were found in Tx patients. Intake Ca-D₃ for at least a year led to a normalization of phosphorus in 45.5% on PD patients with developing hypercalcemia in 31.8% of them and decreasing PTH levels below the target in 76.2% cases. 75% of children had high or toxic blood levels of 25(OH)D if a daily intake of D₃ was 8000 ME.

Conclusions: deficiency and insufficiency of vit D is widely prevalent in children on PD or HD, with CKD 4-5 and after Tx. It requires treatment and subsequent maintenance therapy with vitD.

Key words: vitamin D, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation, calcium-phosphorus disorders, hyperparathyroidism, treatment with cholecalciferol, children

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается изменениями со стороны большинства органов и систем. По мере прогрессирования ХБП отмечается увеличение количества осложнений и их тяжести. Одним из осложнений, определяющих качество и продолжительность жизни пациентов, является развитие минеральных и костных нарушений (МКН). Последнее десятилетие большое количество исследований направлено на изучение основных факторов и патогенетических механизмов развития МКН-ХБП [28, 37].

Одним из важных факторов, участвующих в фосфорно-кальциевом обмене и минерализации костной ткани, является витамин D. Основное его количество в организме образуется в коже под действием УФ-облучения путем превращения 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в колекальциферол (витамин D₃). Дополнительное его количество поступает в организм с пищей в виде витамина D₂ (эргокальциферола) и D₃. Обе формы витамина D в последующем транспортируются в печень при помощи витамин-D-связывающего белка. Витамин D₂ и D₃ – биологически неактивны, реализация биологических эффектов возможна лишь после гидроксилирования в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D или кальцидиола) и в почках до 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D или кальцитриола), который является конечным и самым активным метаболитом витамина D. Кальцитриол усиливает абсорбцию кальция в тонкой кишке, стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора в почках за счет взаимодействия со специфическим рецептором (VDR), что приводит к повышению содержания кальция

и фосфора в сыворотке крови до уровня, обеспечивающего адекватную минерализацию остеоида [6, 7, 23, 54].

Существенное снижение количества действующих нефронов на поздних стадиях ХБП сопровождается снижением активности почечной 1 α -гидроксилазы и уменьшением синтеза кальцитриола. Это приводит к уменьшению реабсорбции кальция в кишечнике и экскреции фосфора в почечных канальцах с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) [42]. ПТГ увеличивает почечную реабсорбцию кальция и секрецию фосфора, а также стимулирует активность 1 α -гидроксилазы с целью увеличения уровня 1,25(OH)₂D. Однако на додиализных стадиях ХБП достичь адекватного синтеза 1,25(OH)₂D не представляется возможным. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по мере прогрессирования ХБП приводит к задержке фосфора, поскольку это основной путь его выведения из организма. В ответ на это повышается секреция фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), который является фосфатурическим гормоном и ко-фактором Клото. На ранних стадиях ХБП нормальные уровни фосфора в крови поддерживаются за счет увеличения его почечной экскреции под влиянием повышенных уровней FGF-23, однако в последующем с потерей существенного количества функционирующих клубочков это становится невозможным, что сопровождается высокими уровнями, как фосфора, так и FGF-23 в крови. Таким образом, у детей к моменту начала диализа, в случае отсутствия медикаментозной коррекции вышеописанных состояний, отмечается гиперфосфатемия, гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, высокие

Таблица 1 | Table 1

Рекомендованные дозы эргокальциферола у детей с ХБП 3-4 стадий [25]
The recommended ergocalciferol doses in children with stages 3-4 CKD [25]

Обеспеченность витамином Д	Уровень 25(ОН)Д, нг/мл	Доза и длительность лечения витамином Д ₂
Тяжелый дефицит	<5	Начальная доза: 8000 ЕД в день или 50 000 ЕД в неделю внутрь – 4 недели; Далее: 4000 ЕД в день или 50 000 ЕД 2 раза в месяц внутрь – 2 месяца
Умеренный дефицит	5-15	4000 ЕД в день или 50 000 ЕД 2 раза в месяц внутрь – 3 месяца
Недостаточность	16-30	2000 ЕД в день или 50 000 ЕД 1 раз в месяц внутрь – 3 месяца

Таблица 2 | Table 2

Характеристика детей с ХБП 4-5 ст. и ЗПТ
Characteristics of children with stage 4-5 CKD and those on RRT

Параметры	ХБП 4-5 ст. (n=12)	Тх (n=53)	ПА (n=18)	ГА (n=23)
Возраст, лет	11,0 (8,4; 15,7)	14,6 (10,9; 17)	9,3 (2,8; 16,5)	12,3 (9,2; 16,4)
Пол, n (%)				
мальчики	9 (75)	31 (58,5)	15 (83,3)	12 (52,2)
девочки	3 (25)	22 (41,5)	3 (16,7)	11 (47,8)
Страна, n (%)				
Беларусь	6 (50)	52 (98,1)	10 (55,6)	0
Украина	6 (50)	1 (1,9)	5 (27,7)	19 (82,7)
Грузия	0	0	1 (5,6)	3 (13,0)
Казахстан	0	0	2 (11,1)	0
Молдова	0	0	0	1 (4,3)
Длительность диализа или после Тх, лет	0	1,25 (0,62; 2,05)	0,92 (0,49; 2,0)	0,98 (0,39; 2,88)
Определение вит. Д в зимний период, n (%)	3 (25)	23 (43,4)	13 (72,2)	10 (43,5)
SDS роста	-0,25 (-2,13; 0,83)	-1,35 (-2,11; -0,54)	-1,01 (-2,4; -0,57)	-1,92 (-2,58; -0,99)
SDS массы тела	-1,16 (-1,71; -0,33)	-0,63 (-1,25; 0,73)	-1,43 (-1,85; -0,75)	-1,58 (-2,0; -1,21)
SDS ИМТ	-1,03 (-1,56; -0,65)	0,17 (-1,04; 1,53)	-0,5 (-1,31; 0,41)	-0,92 (-1,45; -0,35)

уровни FGF-23, развитие костных деформаций и задержка роста [19, 22, 27, 39, 48, 51, 55].

Рецепторы к витамину Д присутствуют в большинстве тканей и клеток человеческого организма [8, 23]. Спектр биологического действия кальцитриола включает ингибирование клеточной пролиферации и влияние на их конечную дифференцировку, подавление ангиогенеза, стимулирование выработки инсулина β-клетками поджелудочной железы и синтеза кателицидина макрофагами, угнетение продукции ренина. Некоторые ткани и клетки обладают активностью 1α-гидроксилазы. Локальная выработка 1,25(ОН)₂Д может отвечать за регулирование до 200 генов, обеспечивающих многие pleiotropic эффекты необходимые для поддержания здоровья ребенка [8, 9, 23, 24, 35].

Обеспеченность организма витамином Д определяется по уровню печеночного метаболита 25(ОН)Д (25(ОН)Д₂+25(ОН)Д₃) в крови, период полувыведения которого составляет 2-3 недели. Измерение уровней 1,25(ОН)₂Д не рекомендуется в рутинной клинической практике, поскольку он относится

к короткоживущим гормонам с периодом полувыведения 4 часа и не отражает запасы витамина Д в организме [24].

В соответствии с международными рекомендациями [40] дефицит витамина Д определяется при уровне 25(ОН)Д в крови менее 20 нг/мл, недостаточность – 20-29 нг/мл.

Распространенность дефицита и недостаточности витамина Д у детей с ХБП варьирует от 40% до 83% [10, 13, 15, 21, 34, 45, 50]. Гиповитаминоз Д чаще встречается у пациентов на перитонеальном диализе (ПА), чем на гемодиализе (ГА), поскольку имеется значимая потеря витамин-Д-связывающего белка с диализатом [41, 46]. В одном из исследований установлено, что у 88% взрослых пациентов к моменту трансплантации почки имеется дефицит и недостаточность витамина Д [43].

Низкие уровни 25(ОН)Д, являющегося субстратом для синтеза активной формы 1,25(ОН)₂Д в почках, способствуют развитию вторичного гиперпаратиреоза уже на ранних стадиях ХБП [17]. В некоторых исследованиях выявлена связь между низкими уровнями

25(OH)D, развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и скоростью прогрессирования ХБП [12, 33, 57]. Поскольку имеется внепочечный синтез 1,25(OH)₂D, который регулирует многие важные процессы в организме, то для его обеспечения также требуется достаточное количество 25(OH)D [21, 46]. Экспертами Инициативы качества лечения заболеваний почек (KDOQI) рекомендовано ежегодное измерение уровней сывороточного 25(OH)D у детей с 2-5 и 5D стадиями ХБП, а также назначение эргокальциферола или колекальциферола при снижении его уровней в крови ниже 30 нг/мл [29]. Рекомендации по дозам и длительности лечения

гиповитаминоза D имеются в литературе только для детей со стадиями ХБП 3-4, таблица 1 [25].

Цель нашего исследования состояла в изучении распространенности дефицита и недостаточности витамина D, вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей на додиализных стадиях ХБП (4-5 стадии), на диализе и после трансплантации почки и оценке изменений этих параметров на фоне терапии препаратами витамина D, а также выявления влияния приема фосфат-связывающих препаратов, содержащих карбонат кальция и колекальциферол, на обеспеченность пациентов витамином D и фосфорно-кальциевый обмен.

Таблица 3 | Table 3

Лабораторная диагностика и лечение МКН у детей с ХБП 4-5 ст. и ЗПТ
Laboratory diagnosis and treatment of mineral-bone disorders in children
with stage 4-5 CKD and those on RRT

Параметры	ХБП 4-5 ст. (n=12)	Тх (n=53)	ПА (n=18)	ГА (n=23)
Альбумин, г/л	43,2±5	45,1±3	37,2±5,1	40,1±4,3
Кальций, ммоль/л	2,29 (2,09; 2,35)	2,41 (2,34; 2,48)	2,35 (2,18; 2,53)	2,3 (2,16; 2,45)
Ca/Ca _{верх. граница N} низкий Ca, n (%) повышенный Ca, n (%)	0,89 (0,8; 0,91) 7(58,3) 0	0,93 (0,9; 0,96) 4(7,5) 3(5,7)	0,89 (0,85; 0,99) 9(50) 1(5,6)	0,88 (0,84; 0,95) 11(47,8) 2(8,7)
Фосфор, ммоль/л	1,84 (1,49; 2,0)	1,37 (1,22; 1,55)	1,87 (1,72; 2,0)	2,0 (1,63; 2,54)
P/P _{верх. граница N} низкий P, n (%) повышенный P, n (%)	1,03 (0,91; 1,17) 0 7 (58,3)	0,85 (0,77; 0,94) 1 (1,9) 9 (17)	0,99 (0,9; 1,21) 0 8 (44,4)	1,22 (1,05; 1,43) 1 (4,3) 19 (82,6)
ЩФ/ЩФ _{верх. граница N} повышенная ЩФ, n (%)	1,06 (0,76; 1,78) 6 (50)	0,79 (0,62; 1,07) 19 (35,8)	1,22 (0,62; 2,06) 10 (55,6)	0,8 (0,6; 1,66) 11 (47,8)
25(OH)D, нг/мл	24,4 (17,5; 30,1)	14,6 (10,9; 17)	13,8 (8,0; 15,8)	18,1 (11,6; 22,8)
25(OH)D _{зима} , нг/мл	25,3 (18,5; 28,7)	14,4 (11,3; 16,8)	13,7 (7,9; 15,4)	20,4 (18,1; 23,1)
25(OH)D _{лето} , нг/мл	23,5 (16,5; 31,5)	15,2 (9,9; 17,3)	14,8 (10,9; 21,8)	14,7 (8,6; 18,4)
ПТГ, нг/мл ПТГ>300 нг/мл, n (%) ПТГ<200 нг/мл, n (%)	290,1 (113,6; 464) 6 (50) 5 (41,7)	36,5 (26,1; 50,3) 1 (1,9) 52 (98,1)	276,0 (84,5; 859,1) 8 (44,4) 6 (33,3)	269,0 (115,6; 641,3) 11 (47,8) 8 (34,8)
Прием препаратов Ca, n (%)	5 (55,6)	26 (49,1)	16 (88,9)	15 (65,2)
Доза элемент. Ca, мг/сут мг/кг/сут	500-3000 50 (36,9; 57,3)	250-2833 13,9 (8,6; 20)	500-4000 42,1 (28,8; 65,7)	250-1667 34,1 (20; 60)
Прием препаратов Ca и вит. D, n (%)*	5 (55,6)	26 (49,1)	12 (66,7)	14 (60,9)
Доза вит. D, ЕД/сут ЕД/кг/сут	200-1200 20 (14,8; 22,9)	66,7-2133 5,6 (3,4; 9,8)	200-1600 20 (11,3; 30,6)	50-667 12,4 (8; 15,1)
Прием активных форм витамина D, n (%)**	4 (33,3)	6 (11,3)	4 (22,2)	9 (39,1)
Доза акт. форм вит. D, мкг/сут мкг/кг/сут	0,25-0,5 0,014 (0,008; 0,018)	0,125-0,25 0,006 (0,002; 0,01)	0,25-1,5 0,017 (0,008; 0,026)	0,25-0,5 0,015 (0,012; 0,018)
Без приема Ca, вит. D, акт. форм вит. D, n (%)	3 (25)	23 (43,4)	2 (11,1)	4 (17,4)

Примечание:

* Са-Д₃-Никамед, Са-Д₃-МПК;

** Рокальтрол (кальцитриол), альфа-Д₃-ТЕВА (альфакальцидол).

Материалы и методы

В исследование включено 106 детей: 12 с ХБП 4-5 стадий без диализа (ХБП 4-5 ст.), с ХБП 5 ст. 18 на перитонеальном диализе, 23 на гемодиализе и 53 ребенка после трансплантации почки (Тх). Исследование проводилось с августа 2012 года по декабрь 2016 года на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска и включало в себя кроме детей из Беларуси, пациентов из Украины, Грузии, Казахстана и Молдовы, проходивших обследование в данном стационаре. В анализ не включались дети:

- с длительностью диализной терапии или после трансплантации почки менее 3 месяцев;
- с наличием острой инфекционной патологии (перитониты, катетерные инфекции и т.д.) или перенесенной менее 1 месяца назад;
- с тяжелыми поражениями печени (циррозы, гепатиты и др.).

У всех детей оценивали антропометрические данные (рост, масса тела) и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Измеренные параметры физического развития трансформировали в коэффициенты стандартного отклонения (standart deviation score, SDS). Расчет SDS производили по формуле: $SDS = (X-x)/SD$, где X – значение роста (массы тела и т. д.) у данного ребенка; x – значение среднего роста для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение для данного пола и хронологического возраста. Оценку физического развития проводили с использованием нормативных таблиц [5]. Исследовались биохимические показатели крови: общий кальций (Ca) скорректированный на уровень альбумина [1, 29, 38], фосфор (P), альбумин (Алб), общая щелочная фосфатаза (ЩФ). Поскольку референтные значения для Ca, P и ЩФ изменяются с возрастом, то рассчитывались соотношения их уровней к верхней границе нормы для соответствующего возраста ($Ca/Ca_{\text{верх. граница N}}$, $P/P_{\text{верх. граница N}}$, $ЩФ/ЩФ_{\text{верх. граница N}}$). Уровни витамина Д и интактного паратиреоидного гормона определяли в плазме крови методом электрохемилюминисценции (Cobas e 411, Roche Diagnostics GmbH, Германия). Биохимические параметры крови, уровни витамина Д и паратиреоидного гормона исследовались в летние (май-октябрь) и зимние (ноябрь-апрель) месяцы. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в таблице 2.

Все пациенты на ПД получали диализирующие растворы с содержанием кальция 1,75 ммоль/л, а на ГД – 1,5-1,75 ммоль/л.

На основании полученных результатов рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \delta$) при нормальном распределении признака, медиану и квантили ($Me (P25; P75)$ и $Me (Min-Max)$) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали параметрические методы

статистической обработки данных, при неправильном – непараметрические (U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Уилкоксона). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2), $\chi^2_{\text{МакНемара}} \pm$ с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту Спирмена (r_s). Обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10, GraphPad Prism 6, Microsoft Excel 2010.

Результаты

Дети, включенные в исследование, не различались по возрасту и длительности заместительной почечной терапии (ЗПТ) между группами (табл. 2). Среди пациентов с ХБП 4-5 ст. и на ПД преобладали мальчики. Группа ГД в основном представлена иностранными пациентами (Украина и Грузия), а Тх – белорусами, в группах ХБП 4-5 ст. и ПД соотношение белорусы/иностранцы составляло 1:1. Уровни витамина Д чаще определялись в зимний период времени в группе ПД, а в летний – в ХБП 4-5 ст. ($\chi^2_{\text{Йейтса}} = 4,69$, $p_{\text{ПД-ХБП 4-5 ст.}} < 0,05$). Группы детей различались по массе тела ($p_{\text{Тх-ГД}} < 0,001$) и ИМТ ($p_{\text{Тх-ГД}} < 0,01$ и $p_{\text{Тх-ХБП 4-5 ст.}} < 0,05$), без значимых различий по росту (табл. 2).

Наименьшие уровни альбумина выявлены у пациентов на ПД ($p_{\text{ПД-ХБП 4-5 ст.}} < 0,01$, $p_{\text{ПД-Тх}} < 0,001$) и ГД ($p_{\text{ГД-Тх}} < 0,001$) (табл. 3). Наиболее низкие абсолютные значения $Ca/Ca_{\text{верх. граница N}}$ встречались у детей с ХБП 4-5 ст. ($p_{\text{Тх-ХБП 4-5 ст.}} < 0,05$), а гипокальциемия

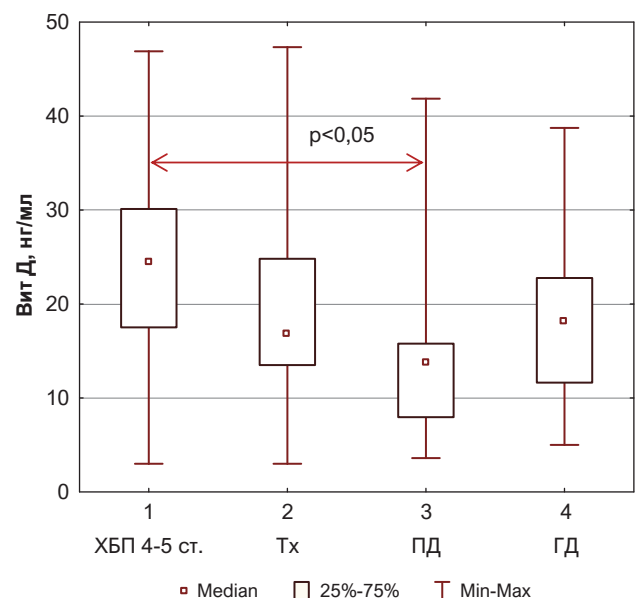


Рис. 1. Обеспеченность витамином Д детей с ХБП 4-5 ст., на диализе и после Тх

Fig. 1. The vitamin D supply for the children with stage 4-5 CKD on dialysis and after the therapy

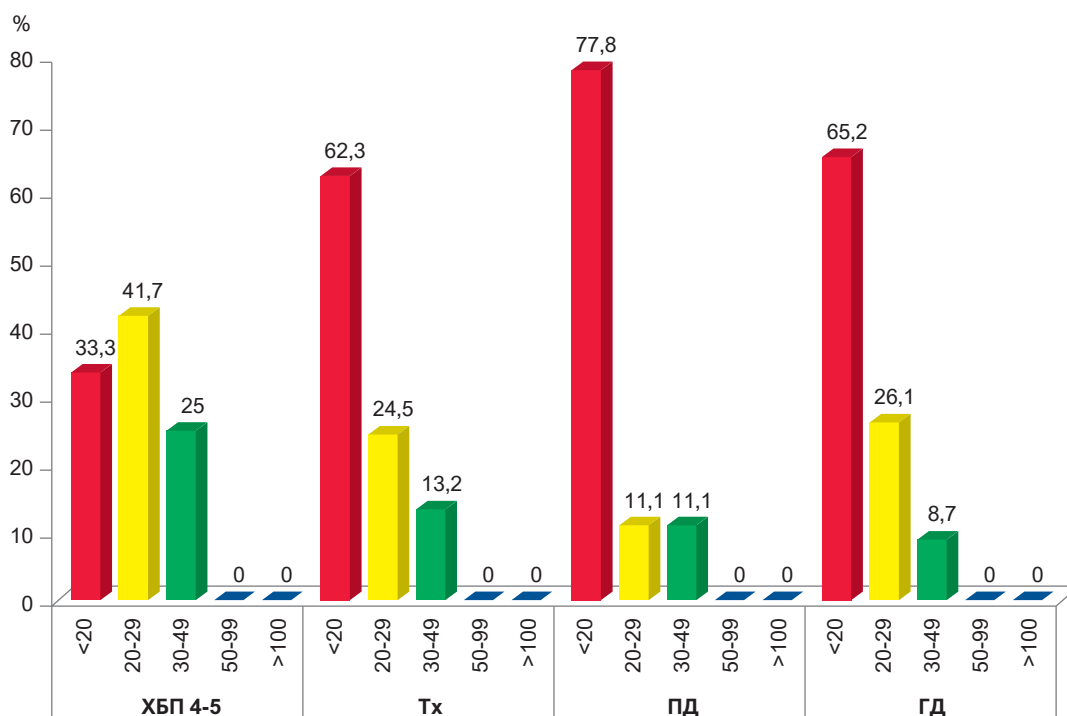


Рис. 2. Распространенность дефицита и недостаточности витамина Д у пациентов с ХБП 4-5 ст., на диализе и после Тх
 Fig. 2. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in stage 4-5 CKD patients on dialysis and after the therapy

чаще диагностировалась в группах ХБП 4-5 ст. и на диализе ($p_{Тх-ХБП\ 4-5\ ст.;\ Тх-ПД;\ Тх-ГД} < 0,001$). Повышение абсолютных значений $P/P_{верх. граница\ N}$ и частоты встречаемости гиперфосфатемии чаще определялось у пациентов с ХБП 4-5 ст. и на диализе ($p_{Тх-ХБП\ 4-5\ ст.;\ Тх-ПД;\ Тх-ГД} < 0,05$). Не выявлено достоверных различий среди групп по абсолютным значениям $ЩФ/ЩФ_{верх. граница\ N}$ и частоте встречаемости повышенных значений $ЩФ$, хотя превышение возрастных норм $ЩФ$ отмечено у каждого второго с ХБП 4-5 ст. и на диализе и у каждого третьего с Тх (табл. 3). Как абсолютные значения ПТГ, так и частота встречаемости гиперпаратиреоза не различались между детьми на додиализных стадиях ХПН и диализе.

Наиболее низкие уровни витамина Д определялись у детей на ПД ($p_{ПД-ХБП\ 4-5\ ст.} < 0,05$) без существенных колебаний в зимний и летний периоды времени во всех группах (табл. 3, рис. 1). Выявлена высокая частота дефицита и недостаточности витамина Д во всех группах (ХБП 4-5 ст.: 33,3% и 41,7%, Тх: 62,3% и 24,5%, ПД: 77,8% и 11,1%, ГД: 65,2% и 26,1%, соответственно) без значимых различий между группами (рис. 2), несмотря на то, что практически каждый второй ребенок получал витамин Д в комбинации с карбонатом кальция (табл. 3). Распространенность дефицита и недостаточности витамина Д существенно выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, чем у здоровых белорусских детей (7,1% и 36,1%, соответственно) [2, 3].

Несмотря на высокие значения ПТГ, только 22,2-39,1% детей с ХБП 4-5 ст. и на диализе получали активные формы витамина Д (кальцийтриол,

альфакальцидол), что, вероятно, связано с гиперфосфатемией, являющейся противопоказанием к их назначению (табл. 3). В качестве фосфат-связывающих средств использовались препараты карбоната кальция, в подавляющем большинстве случаев в комбинации с витамином Д (табл. 3).

Выявлены корреляционные связи средней силы между уровнями витамина Д и альбумина ($r_s = 0,39, p < 0,05$); ПТГ и $Ca/Ca_{верх. граница\ N}$ ($r_s = -0,37, p < 0,05$), $P/P_{верх. граница\ N}$ ($r_s = 0,44, p < 0,05$), $ЩФ/ЩФ_{верх. граница\ N}$ ($r_s = 0,44, p < 0,05$), креатинина ($r_s = 0,53, p < 0,05$), альбумина ($r_s = -0,39, p < 0,05$), подтверждающие их важное участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани.

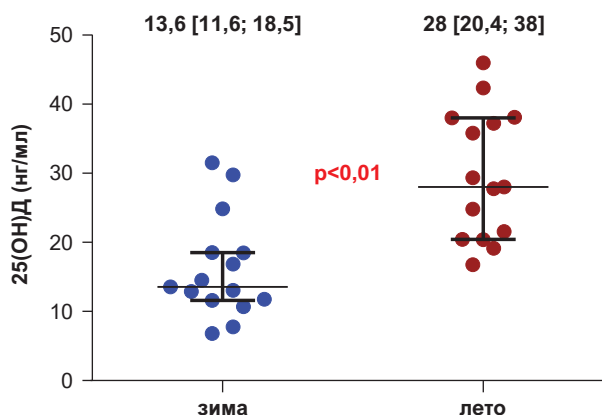


Рис. 3. Обеспеченность витамином Д детей после Тх в зависимости от времени года
 Fig. 3. The seasonal changes of vitamin D level in children after the therapy

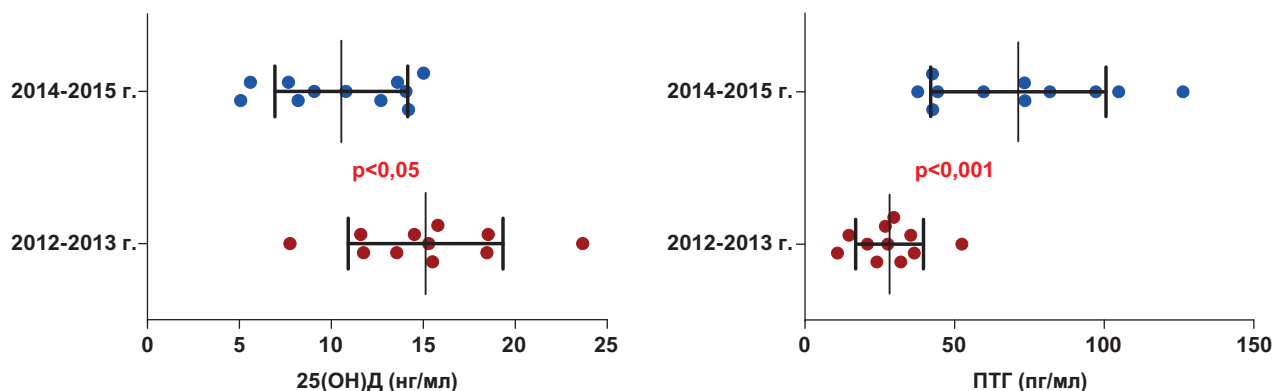


Рис. 4. Динамика изменений уровней витамина Д (слева) и паратиреоидного гормона (справа) у детей с функционирующим почечным трансплантатом без терапии препаратами витамина Д

Fig. 4. Vitamin D (left) and parathyroid hormone (right) changes in children with a functioning renal transplant without vitamin D therapy

Для оценки сезонных колебаний витамина Д исследована группа детей ($n=15$) после трансплантации почки без терапии витамином Д. Возраст пациентов на начало исследования $13,5 \pm 3,5$ лет, длительность после Тх $1,3 \pm 0,8$ лет. Выявлена существенная разница между обеспеченностью витамином Д в периоды времени ноябрь-апрель (зима) и май-октябрь (лето) у детей после Тх (13,6 (11,6; 18,5) нг/мл и 28 (20,4; 38), $p < 0,01$) (рис. 3), а также уровнями паратиреоидного гормона (20,4 (15; 27,7) пг/мл и 32,7 (26,5; 41,8), $p < 0,01$). Такую связь невозможно было проследить у пациентов с ХБП 4-5 ст. и на диализе из-за приема различных доз витамина Д в составе комбинированной терапии.

Для оценки обеспеченности витамином Д детей в зависимости от длительности функционирования почечного трансплантата выделена группа пациентов ($n=11$), не получавших лечение препаратами витамина Д. Определение уровней проведено в период ноябрь-апрель (зима) 2012-2013 г. и повторное в такой же период времени 2014-2015 г. Медиана возраста детей на момент исследования 11,1 лет (4,9-15,5) и длительность после Тх – 1,7 года (0,9; 2,1), промежуток между измерениями 2,3 года (1,3-2,4). С течением времени уровни витамина Д существенно снижались с $15,1 \pm 4,2$ до $10,5 \pm 3,6$ нг/мл ($p < 0,05$), а паратиреоидного гормона увеличивались с $28,3 \pm 11,3$ до $71,3 \pm 29,3$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4).

Использование карбоната кальция (CaCO_3) и витамина Д (вит. Д₂ или вит. Д₃) разрешено к применению у детей в виде отдельных лекарственных средств с периода

новорожденности, включая детей с тяжелой почечной недостаточностью. Однако комбинированные препараты CaCO_3 и витамина Д противопоказаны при тяжелой ХБП. Учитывая отсутствие на белорусском рынке препаратов "чистого" CaCO_3 и оценивая соотношение польза/риск для ребенка, с 1997 года всем пациентам в качестве фосфат-биндеров назначались комбинированные лекарственные средства CaCO_3 +вит. Д₃ (Са-Д₃-МИК, Са-Д₃-Никомед и др.). В ходе их применения оценивалось влияние этой комбинации на фосфорно-кальциевый обмен, уровни ПТГ и витамина Д крови. В исследование включено 22 ребенка, получавших перитонеальный

Таблица 4 | Table 4

Влияние приема Са-Д₃ на фосфорно-кальциевый обмен и уровни ПТГ у детей на ПД

The influence of the Ca-D₃ therapy on calcium and phosphorus metabolism and PTH levels in children on PD

Параметры	Результаты исследований в точках		P
	(1)	(2)	
Кальций, ммоль/л	2,32 (2,2; 2,44)	2,51 (2,36; 2,61)	
Са/Са _{верх. граница N}	0,9 (0,85; 0,94)	0,96 (0,9; 1,01)	<0,05*
низкий Са, n (%)	10 (45,5)	3 (13,6)	<0,05**
повышенный Са, n (%)	3 (13,6)	7 (31,8)	<0,05**
Фосфор, ммоль/л	1,89 (1,6; 2,2)	1,75 (1,4; 1,92)	
Р/Р _{верх. граница N}	1±0,24	0,99±0,31	-
низкий Р, n (%)	3 (13,6)	2 (9,1)	-
повышенный Р, n (%)	14 (63,6)	12 (54,5)	-
Са × Р, ммоль ² /л ²	4,51 (3,65; 4,94)	4,33 (3,36; 5,14)	-
повышенное Са×Р, n (%)	4 (18,2)	6 (27,3)	-
ЩФ/ЩФ _{верх. граница N}	0,9 (0,63; 1,41)	0,69 (0,4; 0,99)	-
повышенная ЩФ, n (%)	7 (35)	5 (23,8)	-
ПТГ, пг/мл	410 (215,2; 657,2)	111,5 (25,3; 196,7)	<0,05***
ПТГ>300 пг/мл, n (%)	5 (62,5)	2 (9,5)	=0,008****
ПТГ<200 пг/мл, n (%)	2 (25)	16 (76,2)	<0,05****

Примечание:

* Т-критерий Уилкоксона,

** χ^2 МакНемара с поправкой Гейтса;

*** U-тест Манна-Уитни;

**** Точный критерий Фишера (двухсторонний).

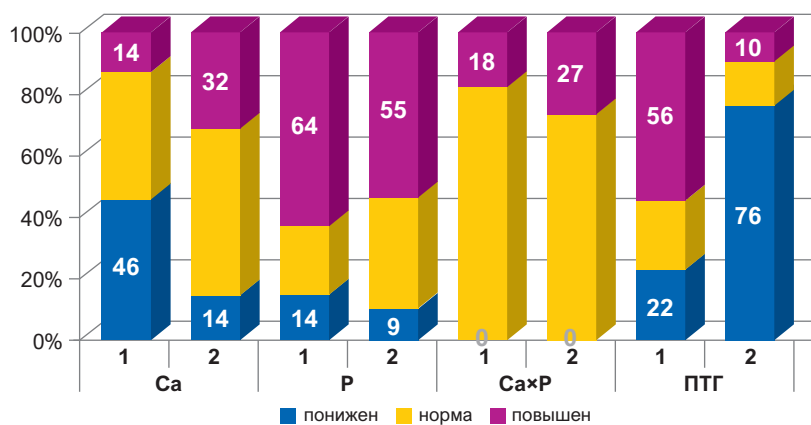


Рис. 5. Динамика изменений параметров фосфорно-кальциевого обмена и ПТГ у детей на фоне терапии Ca-D₃ и ПД

Fig. 5. Parameters of calcium-phosphorus metabolism and PTH changes in children during the Ca-D₃ and PD therapy

диализ в период 2003-2016 годов и принимавших комбинацию CaCO₃+вит. Д₃ (Ca-D₃) не менее 1 года. Возраст детей на момент начала исследования 8±4,5 лет, медиана длительности приема Ca-D₃ 2,5 (1,3-9,1) лет. Анализ лабораторных данных выполнен в начале лечения ПД (1) и на момент прекращения приема Ca-D₃ (2) (по причине возникновения гиперкальциемии, трансплантации почки или перехода на другие фосфат-биндеры) (табл. 4, рис. 5).

При длительном приеме препаратов Ca-D₃ отмечалось увеличение уровней кальция в крови (*p*<0,05) и частоты гиперкальциемии (*p*<0,05) при том, что гиперфосфатемия сохранялась у 54,5% пациентов. Конечные лабораторные данные получены на фоне приема CaCO₃ в дозах по элементарному Ca 1165,5 (333-4000) мг/сут, 44,8 (10,2-144,3) мг/кг/сут + витамин Д₃ 466,5 (200; 800) МЕ/сут, 17,9 (12; 32,6) МЕ/кг/сут и активных форм витамина Д – у 11 детей (50%) в дозе 0,5 (0,11-1,5) мкг/сут, 0,018 (0,005-0,06) мкг/кг/сут. Гиперкальциемия выявлена у 7 детей на дозах по элементарному Ca 2010±884,5 мг/сут, 74,4 ±38,2 мг/кг/сут + витамин Д₃ 614±381 МЕ/сут, 21,5±13,1 МЕ/кг/сут и дозе кальцитриола 0,11 мкг/сут, 0,005 мкг/кг/сут у 1 ребенка. Отмечалось снижение уровней ПТГ в динамике наблюдения с преобладанием значений ниже целевых (*p*<0,05), что неблагоприятно сказывается на минеральном обмене костной ткани с развитием адинамической костной болезни и, возможно, на росте ребенка (табл. 4, рис. 5). У 6 (85,7%) пациентов с гиперкальциемией выявлены низкие значения ПТГ.

С целью оценки влияния витамина Д в составе Ca-D₃ на фосфорно-кальциевый обмен, 25(OH)Д и ПТГ крови проведено исследование этих параметров при первом определении 25(OH)Д крови у 12 детей на фоне терапии ПД и не менее 3-х месяцев приема Ca-D₃. Возраст детей составил 7,5±5,2 лет, медиана длительности приема Ca-D₃ 1,3 (0,4-9,1) года. У 66,7% детей определялись нормальные и у 33,3% пониженные значения кальция, в 100% случаев производство Ca×P не превышало 5 ммоль²/л², у 2-х (16,7%) выявлена гиперфосфатемия и у 4-х (33,3%) повышение ЦФ. У 100% обследованных выявлен дефицит витамина Д, из них у 5 (41,7%) – тяжелой, несмотря на прием витамина Д в составе Ca-D₃ в дозе 400 (300; 633,5) МЕ/сут, 25,2±11,3 МЕ/кг/сут. У 6 (54,5%) детей уровни ПТГ были ниже целевых, а у 3 (27,3%) – выше. Таким образом, наличие витамина Д в составе комбинированных лекарственных средствах Ca-D₃ недостаточно для коррекции существующего гиповитаминоза Д у детей на ПД.

Учитывая наличие схемы коррекции гиповитаминоза Д только у детей с ХБП 3-4 стадии (таблица 1) [25], нами была предпринята попытка использования данного протокола для лечения пациентов с ХБП 4-5 ст., включая получающих диализ и живущих с почечным трансплантатом, с оценкой параметров фосфорно-кальциевого обмена.

Таблица 5 | Table 5

Зависимость уровней 25(OH)Д крови от дозы колекальциферола
The dependence of the 25(OH)D blood levels from the cholecalciferol dose

Параметры	1 группа (n=4)	2 группа (n=9)	3 группа (n=4)	P
Масса тела, кг	55,3±23,6	30,8±13,8	24,5±18,8	-
Доза вит. Д ₃ , МЕ/сутки	3150 (1850; 4550)	4000 (2600; 4133)	4300 (2100; 6500)	-
Доза вит. Д ₃ , МЕ/кг/сутки	45,6 (33,7; 108,2)	102,1 (87,3; 168,7)	151,4 (110,6; 355,4)	-
Исходный 25(OH)Д, нг/мл	15,2 (12,4-18,1)	17,5 (3-28,7)	15,2 (13,9-23,1)	-
Максимальный 25(OH)Д, нг/мл	25,9 (20,2-29,5)	42,2 (30,6-49,3)	61 (56,7-64,1)	P _{1-2, 2-3, 1-3} <0,05
Δ 25(OH)Д, нг/мл	11,6 (4,8-12,5)	21,9 (9,4-43,4)	45,1 (36,2-49,1)	P _{1-2, 2-3, 1-3} <0,05
Δ 25(OH)Д, нг/мл/кг	0,18 (0,08-0,46)	0,85 (0,2-2,02)	2,8 (0,83-4,2)	P _{1-2, 1-3} <0,05

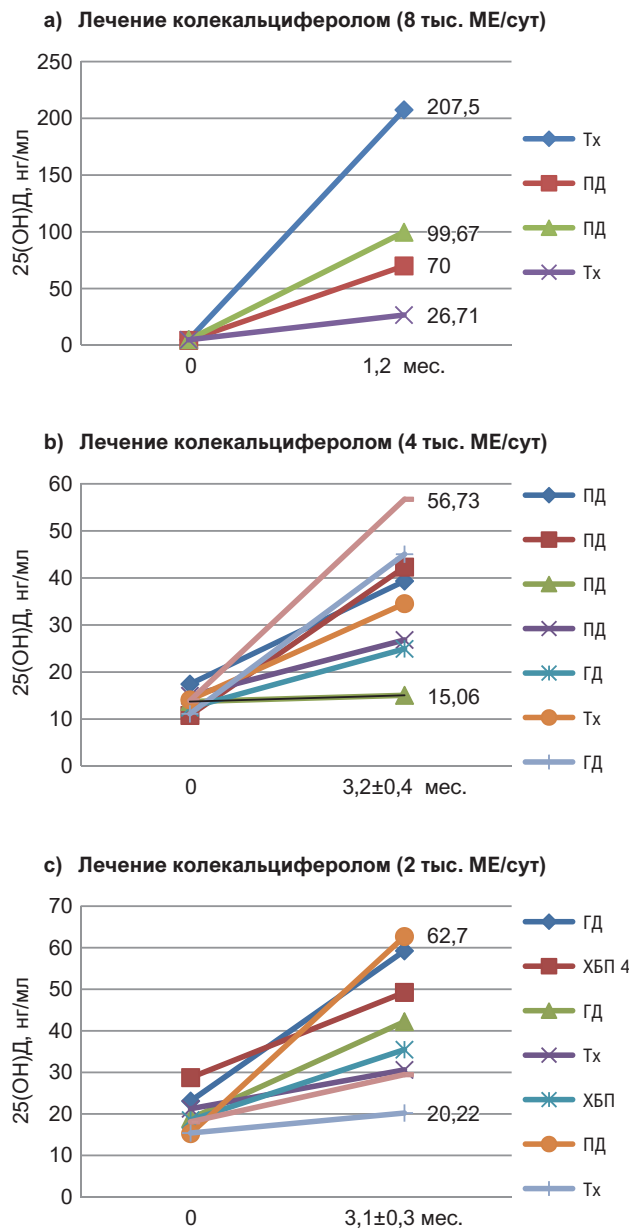


Рис. 6. Результаты лечения колекальциферолом тяжелого дефицита витамина Д ($25(\text{OH})\text{D}$ крови $< 5 \text{ ng/ml}$) (а), дефицита (5-15 ng/ml) (б) и его недостаточности (16-30 ng/ml) (с)

Fig. 6. Results of cholecalciferol treatment of (a) severe vitamin D deficiency (blood $25(\text{OH})\text{D} < 5 \text{ ng/ml}$); (b) moderate vitamin D deficiency (5-15 ng/ml); and vitamin D insufficiency (16-30 ng/ml) (c)

Из 4 детей с тяжелым дефицитом витамина Д ($25(\text{OH})\text{D}$ крови $< 5 \text{ ng/ml}$), получавших максимальную суточную дозу колекальциферола (8 тыс. МЕ/сут) в течение 1 месяца, у 1 пациента значения $25(\text{OH})\text{D}$ достигли зоны недостаточности витамина Д (16-30 ng/ml), у 2-х – зоны повышенных (50-100 ng/ml) и у 1-го – токсических значений ($> 200 \text{ ng/ml}$) (рис. 6а). При лечении дефицита витамина Д (5-15 ng/ml) через $3,2 \pm 0,4$ мес его уровни в крови нормализовались (30-50 ng/ml) у 4 (50%)

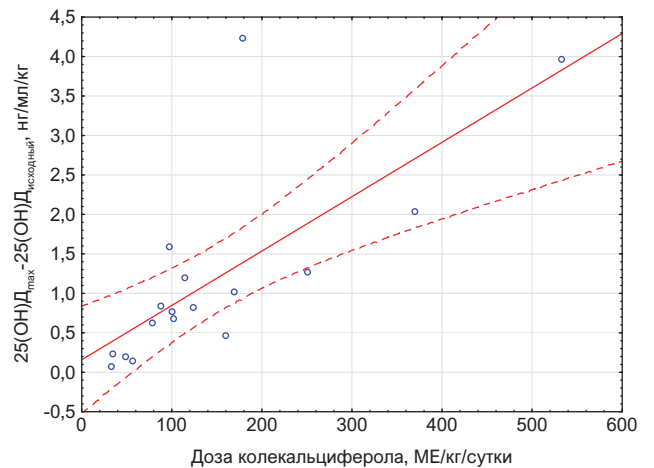


Рис. 7 Зависимость степени нарастания $25(\text{OH})\text{D}$ крови (ng/ml/kg) от дозы колекальциферола (ME/kg/сутки)
Fig. 7. The dependence of the degree of blood $25(\text{OH})\text{D}$ increase (ng/ml/kg) from the cholecalciferol dose (IU/kg/day)

пациентов, у 3-х достигли зоны недостаточности (37,5%) и у 1-го были повышенными (12,5%) (рис. 6б). Через $3,1 \pm 0,3$ месяца терапии недостаточности витамина Д у 2-х (25%) детей уровни $25(\text{OH})\text{D}$ увеличились, но находились в пределах 16-30 ng/ml , у 4-х (50%) нормализовались и у 2-х превышали целевые значения (рис. 6с).

Таким образом, схема лечения дефицита и недостаточности витамина Д, предложенная для стадий ХБП 3-4 стадий (таблица 1) [25], может с успехом применяться и у детей с ХБП 5 ст., включая находящихся на диализе и после трансплантации. Вопросы возникают только при лечении тяжелого дефицита витамина Д, поскольку у 75% детей к 1 месяцу лечения 8 тыс. МЕ колекальциферола отмечаются повышенные или токсические дозы $25(\text{OH})\text{D}$ в крови, что вероятнее всего требует пересмотра данной дозы (рис. 6а).

Для терапии дефицита и недостаточности витамина Д используется определенная суточная доза вит. Д в зависимости от исходного уровня $25(\text{OH})\text{D}$ крови (таблица 1) [25], а не доза на кг массы тела в сутки. Нами была выделена группа детей, получавшая фиксированную дозу колекальциферола в течение $3,1 \pm 0,4$ месяцев, у которых оценивались суточная и на кг массы тела доза витамина Д, максимальные уровни $25(\text{OH})\text{D}$ крови и степень его нарастания $\Delta (25(\text{OH})\text{D}_{\text{max}} - 25(\text{OH})\text{D}_{\text{исходный}})$. Все пациенты были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от максимально достигнутых уровней $25(\text{OH})\text{D}$: 1-я – $< 30 \text{ ng/ml}$, 2-я – 30-50 ng/ml и 3-я – $> 50 \text{ ng/ml}$ (таблица 5).

Не выявлено взаимосвязей между суточной дозой вит. Д₃ МЕ/сут, МЕ/кг/сут и максимальными значениями $25(\text{OH})\text{D}$ ($r_s = 0,22$ и $r_s = 0,44$, $p > 0,05$). Обнаружена сильная корреляционная связь между степенью нарастания $25(\text{OH})\text{D}$ крови ($\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, ng/ml/kg) и дозой вит. Д₃ (МЕ/кг/сутки) ($r_s = 0,81$, $p < 0,05$, рис. 7).

Таблица 6 | Table 6

Влияние приема витамина D₃ и его активных форм на фосфорно-кальциевый обмен у детей с ХБП 4-5 ст.
The effect of vitamin D₃ and its active forms supplementation on calcium and phosphorus metabolism in children with stage 4-5 CKD

Параметры	Группа 1 (лечение вит. D ₃)		Группа 2 (лечение вит. D ₃ + акт. формы вит. D)	
	(1)	(2)	(1)	(2)
Количество пациентов	12		22	
Возраст, лет	7,4 (5,1; 13,3)		7,8 (4; 10,7)	
ХБП 4-5 ст./ПА/ГА/Тх	0/ 3/ 4/ 5		3/ 4/ 9/ 6	
Длительность после начала ЗПГ, лет	0,52 (0,21; 1,22)		0,51 (0,26; 0,86)	
Длительность лечения вит. D ₃ , мес.	-		2,27 (1,22; 3,37)	
Количество получающих Ca-D ₃ , n (%)	9 (75%)		18 (81,8%)	
Количество получающих акт. формы вит. D, n (%)	0		8 (36,4%)	
Кальций, ммоль/л	2,45±0,15		2,41 (2,25; 2,53)	
Ca/Ca _{верх. граница N}	0,94±0,07		0,92 (0,86; 0,97)	
низкий Ca, n (%)	2 (16,7)		7 (31,8)	
повышенный Ca, n (%)	3 (25)		3 (13,6)	
Фосфор, ммоль/л	1,42 (1,15; 1,65)		1,63 (1,4; 1,86)	
P/P _{верх. граница N}	0,7 (0,66; 0,88)		0,82 (0,7; 1,0)	
низкий P, n (%)	3 (25)		3 (13,6)	
повышенный P, n (%)	2 (16,7)		4 (18,2)	
Ca × P, ммоль ² /л ²	3,26 (2,87; 3,84)		3,68 (3,16; 4,51)	
повышенное Ca×P, n (%)	1 (8,3)		3 (13,6)	
ЩФ/ЩФ _{верх. граница N}	0,53±0,19		0,53 (0,42; 0,93)	
повышенная ЩФ, n (%)	0 (0)		5 (22,7)	
25(OH)D, нг/мл	11,4 (4,9; 14,4)*		14 (5; 18,5)**	
ПТГ, пг/мл	44,7 (19,5; 108,9)		111,5 (28,6; 356,7)	
Начальная доза вит. D ₃ (включая в Ca-D ₃), МЕ/сут, МЕ/кг/сут	4333,5 (4133; 6400); 268 (199; 276)		4233,5 (2800; 8000); 245 (94; 331)	
Начальная доза элемент. Ca, мг/сут, мг/кг/сут	600 (500; 667), 30,8 (18,2; 37,1)		750 (500; 1000), 42,1 (33,6; 64,6)	
Начальная доза акт. вит. D, мкг/сут, мкг/кг/сут	0		0,55 (0,25; 0,9), 0,028 (0,025; 0,044)	

Примечание:

* p=0,002, T-критерий Уилкоксона, ** p<0,001, T-критерий Уилкоксона.

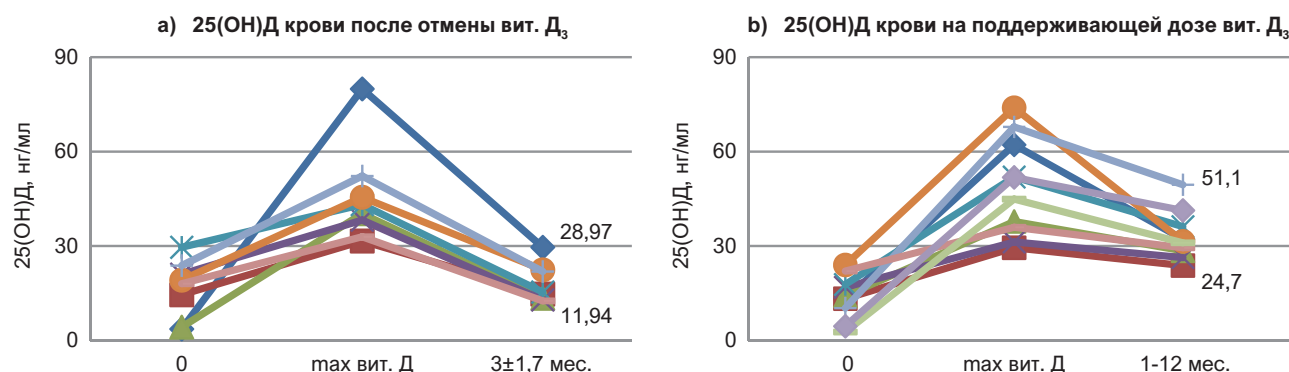


Рис. 8 Динамика изменений 25(OH)D крови при отмене колекальциферола (а) и при переходе на поддерживающую дозу (б) (указаны наибольшие и наименьшие значения 25(OH)D)

Fig. 8. The dynamics of 25(OH)D changes in blood after the cholecalciferol withdrawal (a) or transfer to a maintenance dose (b) (maximum and minimum 25(OH)D values are specified)

Таблица 7 | Table 7

Нормальные уровни фосфора, общего и ионизированного кальция, щелочной фосфатазы в сыворотке крови в зависимости от возраста

Normal blood serum phosphorus, total and ionized calcium, and alkaline phosphatase levels depending on the age

Возраст	Фосфор, ммоль/л (мг/дл)	Общий кальций, ммоль/л (мг/дл)	Ионизированный кальций, ммоль/л	ЩФ, МЕ
0-5 мес.	1,68-2,71 (5,2-8,4)	2,18-2,83 (8,7-11,3)	1,22-1,4	-
6-12 мес.	1,62-2,52 (5-7,8)	2,18-2,75 (8,7-11,0)	1,22-1,4	-
1-5 лет	1,44-2,08 (4,5-6,5)	2,35-2,7 (9,4-10,8)	1,22-1,32	100-350
6-12 лет	1,15-1,86 (3,6-5,8)	2,35-2,58 (9,4-10,3)	1,15-1,32	60-450
13-20 лет	0,74-1,44 (2,3-4,5)	2,2-2,55 (8,8-10,2)	1,12-1,3	40-180

Для оценки влияния колекальциферола на фосфорно-кальциевый обмен у детей с ХБП 4-5 ст., выделено 2 группы пациентов, получавших только вит. Д₃ ($n=12$) и вит. Д₃ + активные формы вит. Д ($n=22$). Критериями включения в первую группу были исходно дефицит витамина Д (1), во вторую – дефицит и недостаточность (1), достижение целевых уровней 25(ОН)Д крови (30-50 нг/мл) к концу терапии для обеих групп (2). Характеристики пациентов и параметров фосфорно-кальциевого обмена представлены в таблице 6. В процессе лечения не отмечалось существенного нарастания кальция и фосфора, ЩФ, производства кальция и фосфора крови, снижения ПТГ в обеих группах (табл. 6).

По-видимому, достижения нормальных значений 25(ОН)Д крови недостаточно для существенных сдвигов фосфорно-кальциевого обмена, которые развиваются при более длительном сохранении достигнутых уровней.

Отмена препаратов витамина Д сопровождается снижением уровней 25(ОН)Д крови ниже целевых (30-50 нг/мл) уже через 1 месяц (рис. 8а): у 5 (62,5%) из 8 детей развился дефицит и у 3 (37,5%) недостаточность витамина Д. После достижения целевого значений 25(ОН)Д снижение дозы колекальциферола до поддерживающей позволяет остаться в зоне нормальных или несколько повышенных уровней 25(ОН)Д у 7 (70%) детей, а у 3-х (30%) снизиться до недостаточности 25(ОН)Д (рис. 8б).

Для поддержания нормальных уровней 25(ОН)Д в крови требовалось продолжение терапии колекальциферолом в дозе 1872 ± 748 (1000-3000) МЕ/сут, 94 ± 63 МЕ/кг/сут.

Обсуждение

Системное нарушение костно-минерального обмена, обусловленное ХБП, обозначается термином

МКН-ХБП и характеризуется развитием одного из следующих признаков или их комбинацией:

1. отклонение уровней кальция, фосфора, паратиреоидного гормона или витамина Д крови от возрастных норм;
2. нарушение обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
3. возникновение сосудистой или тканевой кальцификации [4, 28].

В нашей работе проведен анализ изменений уровней кальция, фосфора, производства кальция и фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ и витамина Д у детей с ХБП 4-5 ст. Для правильной оценки МКН-ХБП необходимо учитывать возрастную динамику изменений концентраций Са, Р и ЩФ крови (табл. 7) [25, 29], которые совпадают с нормативными данными, полученными у детей белорусской популяции [2, 3].

Целевые значения ПТГ определяются стадией ХБП (табл. 8) [25].

Около 40% кальция крови связано с альбумином и 10% с анионами плазмы, остальной кальций находится в физиологически активном ионизированном "свободном" состоянии. В тех случаях, когда уровень альбумина плазмы низок, уровень общего кальция плазмы оценивают "делая поправку" на связывание кальция с белками. Рекомендованной формулой расчета скорректированного общего кальция крови

Таблица 8 | Table 8

Целевые уровни ПТГ в зависимости от стадии ХБП
The target PTH levels depending on the stage of CKD

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Целевые уровни иПТГ, нг/мл
2	89-60	35-70
3	59-30	35-70
4	29-15	70-110
5	<15	200-300

является формула Payne R.V. [1, 25, 29, 38], которую мы также использовали в ходе нашего исследования:

Общий кальций плазмы (с поправкой), ммоль/л = измеренный уровень общего кальция плазмы, ммоль/л + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы, г/л})$.

Kaku Y. с соавт. в недавнем исследовании продемонстрировали усовершенствованную формулу коррекции уровня общего кальция плазмы с учетом не только альбумина, но и pH крови, уровней фосфора и HCO_3^- [26].

Своевременная диагностика и лечение метаболического ацидоза позволяет предотвратить множество осложнений, способствующих развитию МХН-ХБП. Ацидоз приводит к резорбции костной ткани и развитию остеопении; повышению катаболизма белка в мышцах со снижением мышечной массы и задержке роста; ухудшению течения вторичного гиперпаратиреоза, уменьшению дыхательного резерва и истощению буферных систем организма, предрасполагая к присоединению интеркуррентных заболеваний; снижению активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы эритроцитов и миокардиоцитов с возникновением и прогрессированием сердечной недостаточности; резистентности рецепторов к гормону роста и инсулину; повышению риска смерти и прогрессированию ХБП [16, 18, 31, 32, 49]. У детей с ХБП в возрасте старше 2 лет следует поддерживать уровни HCO_3^- крови ≥ 22 ммоль/л, а в возрасте до 2 лет ≥ 20 ммоль/л [25, 29].

По результатам нашего исследования определяется высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина Д у детей на диализе (ПД: $77,8 + 11,1 = 88,9\%$ и ГД: $65,2 + 26,1 = 91,3\%$) и после трансплантации почки ($62,3 + 24,5 = 86,8\%$), с наименьшими абсолютными значениями 25(OH)Д у детей на ПД (табл. 3, рис. 1 и 2). Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований Dibas V.I. с соавт. [13] и Lee K.W. с соавт. [34], где дефицит и недостаточность витамина Д выявлена у 78,4% и 77,8% детей на диализе.

90-95% 25(OH)Д крови связано с витамин-Д-связывающим белком (VDBP), который ассоциирован с сывороточным альбумином [6, 11]. По данным Prytula A. с соавт. имеются тесные корреляционные связи между значениями VDBP крови и его потерями с диализатом и мочой ($p=0,03$, $r=-0,53$) у пациентов перитонеального диализа. Кроме того, такие связи прослеживаются между потерями VDBP и альбумина с диализатом ($p=0,01$). Уровни VDBP плазмы обратно пропорциональны продолжительности нахождения пациент на ПД ($p=0,0004$, $r=-0,77$) [41]. Потерями альбумина и VDBP с диализатом можно объяснить наиболее низкие абсолютные цифры 25(OH)Д крови у детей на ПД (табл. 3, рис. 1).

В работе Ebbert K. с соавт. продемонстрирована высокая частота дефицита и недостаточности витамина Д у детей после трансплантации почки, которая составила 76% (91% – в контрольной группе здоровых

детей) с существенными сезонными колебаниями 25(OH)Д плазмы [14]. По нашим данным эта частота выше – 86,8% (табл. 3, рис. 2), при том, что дефицит и недостаточность витамина Д среди здоровых детей ниже – 38,7% [2, 3]. Ранее не исследовалась обеспеченность витамином Д детей после трансплантации почки в зависимости от продолжительности её функционирования. В нашей работе выявлены сезонные колебания 25(OH)Д крови (рис. 3) и взаимосвязь его уровней с длительностью функционирования графта (рис. 4).

Повышение фосфора крови у пациентов с ХБП играет важную роль не только в развитии поражения костной ткани, но и значимо увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [30]. В педиатрической практике имеется небольшой выбор препаратов связывающих фосфор (фосфат-биндеров) из пищи, большинство из которых представлено металлосодержащими агентами: карбонатом или ацетатом кальция, солями магния и/или алюминия. Наиболее часто у детей в качестве исходной терапии используется карбонат кальция. С применением кальций-содержащих фосфат-биндеров (Са-ФБ) связано развитие гиперкальциемии, а при сохранении повышенных цифр фосфора крови возникает риск периферической кальцификации сосудов и мягких тканей, что в свою очередь увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Детям с ХБП рекомендуется не превышать суточный прием элементарного кальция, складывающийся из Са-ФБ и поступления его с пищей, более чем в 2 раза возрастной рекомендованной дозы для здоровых детей (максимально 2500 мг/сутки) [25, 29]. При развитии гиперкальциемии или невозможности добиться нормализации уровней фосфора в крови на максимальных дозах Са-ФБ, назначаются алюминий-содержащие фосфат-биндеры (Al-ФБ). Прием последних не должен превышать 4-6 недель из-за высокого риска кумуляции алюминия в организме [25, 29]. В нашей работе у каждого третьего ребенка развивалась гиперкальциемия на фоне Са-Д₃, что требовало перевода на Al-ФБ, но у некоторых пациентов, длительно получающих диализ, и эти мероприятия не всегда позволяли удерживать фосфор в пределах возрастной нормы. У взрослых пациентов с ХБП в этих случаях назначаются неметаллосодержащие ФБ, в частности севеламера гидрохлорид. В детской практике имеется небольшой опыт применения севеламера гидрохлорида, несмотря на противопоказания к его использованию в инструкции производителя, позволяющий добиваться нормализации уровней фосфора крови и избегать развития гиперкальциемии с ее осложнениями [20, 36, 44, 53, 56]. Еще одним из важных мероприятий по предотвращению гиперкальциемии у пациентов диализа является переход на диализирующие растворы с низким содержанием кальция (для ПД – 1,25 ммоль/л, для ГД – 1,25-1,5 ммоль/л).

Присутствие небольших концентраций колекальциферола в комбинированных препаратах Са-Д₃, как

Таблица 9 | Table 9

Витамин Д статус в зависимости от уровня 25(ОН)Д плазмы [40]
Vitamin D status depending on the plasma 25(ОН)D level [40]

Витамин Д статус	25(ОН)Д, нг/мл
Дефицит	< 20
Недостаточность	20-29
Оптимальный	30-49
Повышенный	50-99
Высокий	100-200
Токсический	> 200

Таблица 10 | Table 10

Дозы колекальциферола у детей с ХБП 4-5 стадий, на диализе и после трансплантации почки
The cholecalciferol doses in children with stages 4-5 CKD, on dialysis and after kidney transplantation

Обеспеченность витамином Д	Уровень 25(ОН)Д, нг/мл	Доза и длительность лечения витамином Д ₃ (внутри)
Тяжелый дефицит	<5	Начальная доза: 6000 ЕД в день – 4 недели; Далее: 4000 ЕД в день – 2 месяца
Умеренный дефицит	5-19	4000 ЕД в день – 3 месяца
Недостаточность	20-29	2000 ЕД в день – 3 месяца

показывает наше исследование, недостаточно для коррекции гиповитаминоза Д у детей с ХБП.

Выбор лекарственных средств в лечении гиповитаминоза Д ограничен двумя препаратами: колекальциферолом и эргокальциферолом. В мета-анализе Trirkovic L. и др. проведен сравнительный анализ эффективности лечения этими препаратами у взрослых. Более значимое повышение 25(ОН)Д крови установлено при использовании витамина Д₃ в сравнении с Д₂ при болюсном режиме их введения (прием очень больших доз 1-4 раза в месяц), однако при ежедневном приеме такой закономерности не выявлено [52]. В недавнем исследовании Shroff R. с соавт. отмечается отсутствие отличий в дозировании колекальциферола или эргокальциферола при ежедневном приеме и рекомендуется исключить варианты введения мегадоз витамина Д в лечении гиповитаминоза Д у детей с ХБП [47].

Предложенная схема терапии дефицита и недостаточности витамина Д (таблица 1) для 3 и 4 стадий ХБП с успехом может применяться и при ХБП 4-5, на диализе и после трансплантации почки. Однако внедрение новой классификации обеспеченности витамином Д (табл. 9), а также увеличение 25(ОН)Д крови до повышенных и токсических значений на дозе колекальциферола 8000 МЕ/сутки

(рис. 6а), подтолкнуло нас к модификации данного протокола лечения (табл. 10), чтобы избежать таких повышений.

Кроме того, ориентировочную суточную дозу колекальциферола можно рассчитать исходя из рисунка 7. Так, если ребенок весит 20 кг и у него исходный уровень 25(ОН)Д составляет 16 нг/мл, а нам необходимо достигнуть средних значений 25(ОН)Д – 40 нг/мл к концу 3-го месяца лечения, то вначале рассчитываем степень нарастания 25(ОН)Д $(40-16)/20 = 1,2$ нг/мл/кг. Далее по вертикальной оси находим 1,2 нг/мл/кг, проводим горизонтальную прямую до пересечения со сплошной прямой и от точки пересечения опускаем перпендикуляр вниз, и определяем дозу витамина Д – $160 \text{ МЕ/кг/сут} = 160 \times 20 = 3200 \text{ МЕ/сутки}$. Если мы хотим достичь значений 25(ОН)Д в крови 50 нг/мл к концу 3-го месяца, то доза витамина Д у данного ребенка должна составить 4300 МЕ/сутки.

У детей на диализе и после трансплантации почки необходимо продолжение терапии препаратами витамина Д после достижения целевых значений 25(ОН)Д в средней дозе 2000 МЕ/сутки (1000-3000 МЕ/сутки), которая должна подбираться индивидуально.

Выводы

1. Около 90% детей с терминальной ХПН, получающих заместительную почечную терапию, имеют дефицит и недостаточность витамина Д наиболее выражены у пациентов на перитонеальном диализе.
2. В лечении гиповитаминоза Д предпочтение следует отдавать ежедневному приему препаратов колекальциферола или эргокальциферола. Режимы приема мегадоз этих лекарственных средств не рекомендуется.
3. Лечебная доза препаратов витамина Д определяется исходных уровнем 25(ОН)Д крови и массой тела ребенка, поскольку имеется тесная корреляционная связь между степенью нарастания концентрации 25(ОН)Д нг/мл/кг и дозой витамина Д МЕ/кг/сутки ($r_s=0,81, p<0,05$).
4. Лечение дефицита и недостаточности витамина Д необходимо проводить в течение 3-х месяцев с последующим определением 25(ОН)Д крови.
5. При назначении доз витамина Д 4000 МЕ/сутки и более необходим контроль концентрации кальция, фосфора и 25(ОН)Д в крови и соотношения кальций/креатинин разовой мочи (или пробы Сулковича) через 1 месяц лечения.
6. У пациентов с ХБП и выявленным дефицитом или недостаточностью вит. Д после окончания лечения требуется продолжение приема препаратов витамина Д в поддерживающих дозах
7. Комбинированные препараты карбоната кальция и колекальциферола успешно могут применяться в качестве фосфат-биндеров у детей на диализе,

однако дозы Δ_3 недостаточно для коррекции имеющегося дефицита витамина D. С использованием этой группы лекарственных средств более 1 года связано развитие гиперкальциемии у каждого третьего ребенка на перитонеальном диализе и снижением уровней паратиреоидного гормона ниже целевых значений у 76% пациентов, что ассоциировано с развитием адинамической костной болезни. Эти неблагоприятные эффекты могут быть нивелированы переводом детей на низкокальциевые диализные растворы или назначением неметаллосодержащих фосфат-биндеров.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Байко С.В., Сукало А.В., Руденко Э.В. и др. Методы диагностики и лечения дефицита витамина D, костных и минеральных нарушений у детей с хронической болезнью почек: инструкция по применению. Минск, 2013. 23 с.
Baiko S.V., Sukalo A.V., Rudenko E.V. i dr. Metody diagnostiki i lecheniya deficita vitamina D, kostnykh i mineralnykh narusheniy u detey s khronicheskoy boleznью почек: instrukciya po primeneniyu. Minsk, 2013. 23 s.
2. Байко С.В., Сукало А.В., Василенко Е.А. и др. Дефицит витамина D, особенности фосфорно-кальциевого и костного обмена у здоровых детей. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2015. 3: 14-18.
Baiko S.V., Sukalo A.V., Vasilenko E.A. i dr. Deficit vitamina D, osobennosti fosforno-kalcievogo i kostnogo obmena u zdorovykh detey. Izvestiya Nacionalnoy akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskikh nauk. 2015. 3: 14-18.
3. Байко С.В., Сукало А.В., Руденко Э.В. Дефицит витамина D и особенности фосфорно-кальциевого обмена у здоровых детей. Медицинские новости. 2015. 254(11): 69-72.
Baiko S.V., Sukalo A.V., Rudenko E.V. Deficit vitamina D i osobennosti fosforno-kalcievogo obmena u zdorovykh detey. Medicinskie novosti. 2015. 254(11): 69-72.
4. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2011. 13(1): 33-51.
Ermolenko V.M., Volgina G.V., Dobronravov V.A. i dr. Nacionalnye rekomendacii po mineralnym i kostnym narusheniyam pri khronicheskoy boleznью почек. Nefrologiya i dializ. 2011. 13(1): 33-51.
5. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. и др. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению. Гродно, 2009. 94 с.
Lyalikov S.A., Sukalo A.V., Kuznetsov O.E. i dr. Centilnye kharakteristiki antropometricheskikh i laboratornykh pokazateley u detey v sovremenny period: instrukciya po primeneniyu. Grodno, 2009. 94 s.
6. Мальцев С.В., Мансурова Г.И. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. Практическая медицина. 2014. 85(9): 12-18.
Malcev S.V., Mansurova G.I. Metabolizm vitamina D i puti realizacii ego osnovnykh funkciy. Prakticheskaya medicina. 2014. 85(9): 12-18.
7. Шестерикова В.В., Иванова И.Е., Стержанова Н.В. Современный взгляд на витамин D. Лечение и профилактика. 2014. 9(1): 57-61.
Shesterikova V.V., Ivanova I.E., Sterzhanova N.V. Sovremennyy vzglyad na vitamin D. Lechenie i profilaktika. 2014. 9(1): 57-61.
8. Adams J.S., Hewison M.J. Update in vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. 95(2): 471-478.
9. Bonillon, R., Bischoff-Ferrari H., Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J. Bone Miner. Res. 2008. 23(7): 974-979.
10. Cho H.Y., Hyun H.S., Kang H.G. et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in pediatric patients on chronic dialysis. Perit. Dial. Int. 2013. 33(4): 398-404.
11. Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S. et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. 144PA: 132-137.
12. de Boer I.H., Kestenbaum B., Shoben A.B. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 20(8): 1805-1812.
13. Dibas B.I., Warady B.A. Vitamin D status of children receiving chronic dialysis. Pediatr. Nephrol. 2012. 27(10): 1967-1973.
14. Ebbert K., Chow J., Krempien J. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in pediatric renal transplant recipients. Pediatr. Transplant. 2015. 19(5): 492-498.
15. Farah N.A., Lester M.A., Craig B.L. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: Uncovering an Epidemic. Pediatrics. 2009. 123(3): 791-796.
16. Franch H.A., Mitch W.E. Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. J. Am. Soc. Nephrol. 1998. 9(S12): 78-81.
17. González E.A., Sachdeva A., Oliver D.A. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. Am. J. Nephrol. 2004. 24(5): 503-510.
18. Green J., Kleeman C.R. Role of bone in regulation of systemic acidbase balance. Kidney Int. 1991. 39(1): 9-26.
19. Gupta A., Winer K., Econs M.J. et al. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(9): 4489-4492.
20. Hahn D., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. 11: 1-90.
21. Hari P., Gupta N., Hari S. et al. Vitamin D insufficiency and effect of cholecalciferol in children with chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2010. 25(12): 2483-2488.
22. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2012. 13(1): 57-69.
23. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007. 357(3): 266-281.
24. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.

- Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 97(7): 1911-30.
25. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2005. 46(4, S1): 1-121.
26. *Kaku Y., Ookawara S., Miyazawa H. et al.* Approximation of Corrected Calcium Concentrations in Advanced Chronic Kidney Disease Patients with or without Dialysis Therapy. *Nephron Extra.* 2015. 5(2): 39-49.
27. *Kalantar-Zadeh K., Shah A., Duong U. et al.* Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int.* 2010. 78(S117): 10-21.
28. 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(S113): 1-130.
29. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. 53(3, S2): 1-123.
30. *Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(2): 520-528.
31. *Kraut J.A., Madias N.E.* Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2016. 67(2): 307-317.
32. *Krieger N.S., Frick K.K., Bushinsky D.A.* Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004. 13(4): 423-436.
33. *LaClair R.E., Hellman R.N., Karp S.L. et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2005. 45(6): 1026-33.
34. *Lee K.W., Lee S.T., Cho H.* Optimal Vitamin D levels in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Nephrol. Ther.* 2015. 5(4): 1-4.
35. *Liu P.T.* Tolllike receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006. 311(5768): 1770-1773.
36. *Mahdavi H., Kuzon B.D., Gales B. et al.* Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr. Nephrol.* 2003. 18(12): 1260-1264.
37. *Nigvekar S.U., Tamez H., Thadhani R.I.* Vitamin D and chronic kidney disease—mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep.* 2014. 498(3): 1-6.
38. *Payne R.B., Little A.J., Williams R.B. et al.* Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.* 1973. 5893(4): 643-646.
39. *Peacock M.* Calcium metabolism in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. 5(S1): 23-30.
40. *Pludowski P., Karzmarewicz E., Bayer M. et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe —recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013. 64(4): 319-327.
41. *Prytula A., Wells D., McLean T. et al.* Urinary and dialysate losses of vitamin D-binding protein in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(4): 643-649.
42. *Riccardi D., Brown E.M.* Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010. 298(3): 485-499.
43. *Sadler D.M., Magee C.C.* Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. *Clin. Transplant.* 2007. 21(6): 683-688.
44. *Salusky I.B., Goodman W.G., Sabney S. et al.* Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(8): 2501-2508.
45. *Seeherunwong W., Abitbol C.L., Chandar J. et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in children with early chronic kidney disease. *J. Pediatr.* 2009. 154(6): 906-911.
46. *Shah N., Bernardini J., Piraino B.* Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2005. 25(4): 362-366.
47. *Shroff R., Wan M., Nagler E.V. et al.* Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. 32(7): 1098-1113.
48. *Shroff R., Wan M., Rees L.* Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(12): 2167-2173.
49. *Spoto B., Pisano A., Zoccali C.* Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016. 311(6): 1087-1108.
50. *Stein D.R., Feldman H.A., Gordon C.M.* Vitamin D status in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(8): 1341-1350.
51. *Stubbs J.R., Egvuonwu S.* Is fibroblast growth factor 23 a harbinger of mortality in CKD? *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(5): 697-703.
52. *Tripkovic L., Lambert H., Hart K. et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. 95(6): 1357-1364.
53. *Wang C., Liu X., Zhou Y.* New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015. 10(7): 1-15.
54. *Wesseling K., Bakkealoglu S., Salusky I.* Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(2): 195-207.
55. *Wesseling-Perry K.* FGF-23 in bone biology. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25(4): 603-608.
56. *Wesseling-Perry K., Salusky I.B.* Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder in Children. *Semin. Nephrol.* 2013. 33(2): 169-179.
57. *Wolf M., Shah A., Gutierrez O. et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007. 72(8): 1004-1013.

Дата получения статьи: 17.05.2017

Дата принятия к печати: 06.11.2017

Submitted 17.05.2017

Accepted 06.11.2017