

Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности

Л.Я. Рожинская

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Secondary hyperparathyreosis and renal osteopathies in patients with chronic renal failure

L. Rojinskaia

Ключевые слова: гомеостаз кальция и фосфора, гиперпаратиреоз, кальцитриол, почечная недостаточность, остеопатии, диагностика, лечение.

Регуляция обмена кальция в организме

Система регуляции гомеостаза кальция состоит из двух петель, работающих по принципу отрицательной обратной связи (рис. 1). Одна из этих петель может быть обозначена как внутренняя, а другая – как внешняя. Внутренняя петля регулирует поступление кальция из костной ткани в плазму. Она включает околощитовидные железы и кости. Любое снижение уровня ионизированного кальция $[Ca^{2+}]$ в плазме крови стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), под влиянием которого в костной ткани активизируются остеокласты, что приводит к усилению ее резорбции и, таким образом, к поступлению в кровь кальция. Внешняя петля регуляции кальциевого гомеостаза включает околощитовидные железы, почки и кишечник. Под влиянием ПТГ, стимулированного снижением кальция в крови, с одной стороны, возрастает реабсорбция кальция в дистальных извитых канальцах, а с другой стороны, усиливается синтез $1,25(OH)_2D_3$ (кальцитриола) в проксимальных извитых канальцах почки. В результате снижается экскреция кальция с мочой, а под влиянием кальцитриола усиливается его абсорбция в кишечнике. Оба эффекта способствуют восстановлению уровня кальция в крови. Кроме того, усиливает костную резорбцию и, в некоторой степени, подавляет секрецию ПТГ (рис. 1).

Регуляция обмена фосфора в организме

Почки играют ведущую роль в поддержании гомеостаза фосфора и его концентрации в крови. Механизм регуляции гомеостаза фосфора тесно связан с так называемым «канальцевым фосфорным порогом» или величиной максимальной тубулярной реабсорбции фосфата (МТРФ).

Эффектами снижения уровня фосфора в крови являются: 1) увеличение МТРФ; 2) стимуляция синтеза кальцитриола; 3) увеличение мобилизации кальция и фосфора из костной ткани.

Повышенный синтез кальцитриола, стимулированный гипофосфатемией, и увеличение его концентрации в крови способствуют усилению абсорбции

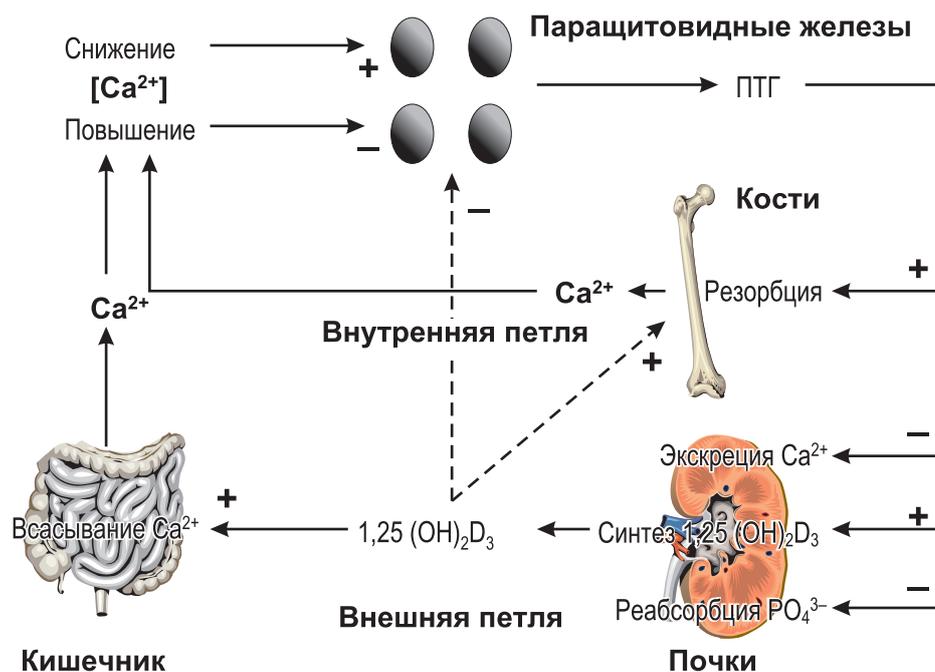


Рис. 1. Система регуляции гомеостаза кальция

кальция и фосфора из кишечника и дополнительной их мобилизации из костной ткани. Увеличенный приток кальция, в свою очередь, замедляет секрецию ПТГ, что сопровождается усилением экскреции кальция с мочой и увеличением МТРФ.

Повышение уровня фосфата в крови ведет к транзитному падению в плазме крови концентрации кальция $[Ca^{2+}]$. Это стимулирует секрецию ПТГ, который в свою очередь снижает МТРФ, что в конечном счете и обеспечивает снижение уровня фосфора в крови (рис. 1).

Эффектами длительного повышения фосфата в крови являются: 1) подавление образования кальцитриола; 2) стойкая гипокальциемия; 3) устойчивая стимуляция гиперсекреции ПТГ, которая может привести к гиперплазии главных клеток паратиреоидных желез.

Кальций-регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитриол)

Паратиреоидный гормон (ПТГ) представляет собой полипептидный линейный гормон, который синтезируется в околощитовидных железах. Он образуется в виде предшественника пре-проПТГ, состоящего из 115 аминокислот. Перед секрецией происходит частичный протеолиз и теряется пептид из 25 аминокислот, что приводит к образованию проПТГ, включающего 90 аминокислот. Зрелый ПТГ, обладающий гормональной активностью, содержит 84 аминокислоты (ПТГ 1-84). Его N-концевой фрагмент, состоящий из 34 аминокислотных остатков, отвечает за связь с рецепторами на клетках-мишенях и осуществляет гормональный эффект. С-концевой фрагмент ПТГ гормональной активностью не обладает.

Определение ПТГ в крови. ПТГ 1-84 метаболизируется в клетках-мишенях, и его исчезновение из крови не зависит от функции почек, что и объясняет информативность его определения при хронической почечной недостаточности (ХПН).

С-концевой фрагмент ПТГ, в отличие от N-концевого фрагмента, обнаруживается в крови в свободном виде. Он подвергается клубочковой фильтрации и разрушается в эпителии проксимальных канальцев. Поэтому для ХПН характерно повышение уровня С-концевого фрагмента ПТГ в крови. Этот факт следует иметь в виду при определении ПТГ методом РИА, в котором используются антитела к С-концевому фрагменту ПТГ. Соответственно, применение этого метода при ХПН может давать ложноположительные результаты. Поэтому наиболее надежным, обеспечивающим точное измерение концентрации ПТГ 1-84 в крови является двойной иммунорадиометрический метод, основанный на использовании двух разных антител к С- и N-фрагментам.

Физиологическая роль ПТГ. Главной функцией ПТГ является поддержание постоянства уровня кальция в крови, что достигается посредством влияния гормона на резорбцию костной ткани, реабсорбцию кальция в почках и всасывание его в кишечнике.

Действие ПТГ на костную ткань. Наличие рецепторов ПТГ доказано на остеобластах и остеоцитах, но не остеокластах. При повышении уровня ПТГ возрастает продукция остеобластами инсулиноподобного

фактора роста (ИФР-1) и ряда цитокинов. Это приводит к активации остеокластов и усилению костной резорбции. При длительной и высокой гиперпродукции ПТГ резко преобладает костная резорбция, тогда как при кратковременном и интермиттирующем воздействии доминирует анаболический эффект ПТГ на костную ткань.

Действие ПТГ на почки. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым приводит к снижению его экскреции с мочой. Одновременно он подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез кальцитриола и холекальциферола в проксимальных извитых канальцах. Кальцитриол в свою очередь усиливает всасывание кальция в тонком кишечнике.

Нарушения гомеостаза кальция и фосфора при ХПН

Кальций

Уровень кальция в крови при ХПН в среднем ниже, чем у здоровых лиц, хотя при этом имеются и большие индивидуальные колебания. При выраженной ХПН возможно увеличение связанной фракции Са при некотором снижении ионизированного Са. Гипокальциемия при ХПН часто носит транзитный характер. Гиперкальциемия наблюдается либо при переходе вторичного гиперпаратиреоза в третичный, то есть в условиях высокого уровня ПТГ и его «автономной» секреции, либо она возникает вследствие передозировки альфакальцитриола или кальцитриола, применяемых для лечения почечной остеопатии.

Фосфор

Гиперфосфатемия появляется при снижении клубочковой фильтрации на 25% и более. При прогрессирующем снижении функции почек она усугубляется не только вследствие дальнейшего падения фильтрации фосфатов, но и в связи с ослаблением фосфатурического действия ПТГ. С другой стороны, костная резорбция, индуцированная гиперсекрецией ПТГ, сопровождается повышенным высвобождением во внесклеточную жидкость фосфора и кальция, что, прежде всего, способствует гиперфосфатурии. Однако не менее чем у 85% пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, регистрируется гиперфосфатемия.

Рост величины произведения $[Ca \times P]$ в сыворотке крови до 6,5–6,9 ммоль/л признается одним из показателей к паратиреоидэктомии.

Гипофосфатемия при ХПН наблюдается редко, но она возможна при резком ограничении фосфата и избыточном приеме средств, связывающих его поступление с пищей.

Почечные остеопатии

В настоящее время выделяют следующие варианты ренальных остеопатий:

1) фиброзный остейт, характерный для выраженно-

го гиперпаратиреоза;

- 2) адинамическая костная болезнь;
- 3) остеомалация с низким костным обменом;
- 4) смешанная форма остеопатии, характеризующаяся сочетанием остеомалации и фиброзного остеита;
- 5) остеопороз.

Фиброзный остеит

Развитие фиброзного остеита связывают с нарушением гомеостаза фосфора. При снижении клубочковой фильтрации более чем на 25% возникает задержка фосфата в организме и повышение его уровня в крови. Следствием этого является снижение синтеза кальцитриола в почках с последующим уменьшением всасывания кальция в кишечнике. В результате снижается уровень кальция в крови, что стимулирует повышенную секрецию ПТГ и, таким образом, усиление резорбции костной ткани.

При дальнейшем снижении функции почек возникает феномен уменьшения чувствительности костной ткани к ПТГ.

С морфологической точки зрения фиброзный остеит представляет собой остеопатию с увеличением количества остеокластов и остеобластов и усиленным фиброзом костного мозга вдоль трабекул. Активация остеокластов, опосредованная гиперсекрецией ПТГ, приводит к повышенной резорбции как органического матрикса, так и минеральных веществ. С другой стороны, следствием активации остеобластов является отложение широких пластов неминерализованного остеоида в связи с его повышенным образованием. Для фиброзного остеита характерен своеобразно переплетенный остеоид в сочетании с хаотично расположенными пучками коллагеновых волокон. При этом кальций откладывается в виде аморфного фосфата, а не оксиапатита. Прогрессирующее снижение функции почек сопровождается усилением деминерализации и фиброза, замещающего костный мозг и трабекулярную кость.

Адинамическая костная болезнь

Морфологически адинамическая костная болезнь сходна с остеопорозом с низким костным метаболизмом. Для нее характерны бедный клеточный состав с уменьшением количества как остеокластов, так и остеобластов. Снижена интенсивность костного ремоделирования, то есть скорости костной резорбции и костеобразования. Объем губчатой кости и остеоида уменьшен; фиброз костного мозга не выявляется; отсутствуют линии склеивания, апопозия уменьшена, время минерализации удлинено.

Адинамическая костная болезнь возникает при низком уровне ПТГ и сопровождается нормальным или повышенным уровнем кальция в крови. При этом чувствительность парациитовидных желез к снижению Са в крови снижена.

Остеомалация с низким костным метаболизмом («низкооборотная» остеомалация)

Возникновение этого варианта ренальной остеопатии ранее чаще всего связывали с аллюминиевой интоксикацией, возникавшей вследствие плохой очистки от алюминия воды для диализа или избыточного использования гидроокиси/карбоната алюминия в качестве фосфат-связывающих препаратов. Ее развитию способствуют также и другие факторы остеомалации. В частности, важную роль играют нарушение образования кальцитриола и снижение чувствительности к кальцитриолу органов-мишеней, а также нарушение всасывания витамина D в кишечнике и уменьшение его поступления с пищей. Следует помнить, что снижение уровня 25ОНD₃ имеет место при нефротическом синдроме, при применении противосудорожных средств и гепарина, а также при гипофосфатемии, обусловленной резким ограничением фосфатов в пище или их избыточным связыванием.

Морфологически «низкооборотная» остеомалация характеризуется обширными зонами неминерализованного остеоида, на фоне которых вдоль фронта минерализации выявляются скопления алюминия, нарушающие образование кристаллов оксиапатита и синтез коллагена

Для этого варианта ренальной остеопатии характерно присутствие факторов низкого костного метаболизма: низкий или соответствующий нижней границе нормы уровень ПТГ в крови, снижение чувствительности костной ткани к ПТГ.

Смешанная форма почечной остеопатии

При этом варианте костного поражения наблюдается сочетание изменений, характерных одновременно для остеомалации и фиброзного остеита.

При гистоморфометрическом исследовании с применением двойной тетрациклиновой метки, наряду со сниженной скоростью костеобразования и большим количеством неминерализованных пластин остеоида, выявляются морфологические признаки вторичного гиперпаратиреоза: увеличенная костная резорбция и перитрабекулярный фиброз.

Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза и почечных остеопатий

Для ренальных остеопатий характерны боли в костях, которые при этом не имеют четкой корреляции с рентгенологической картиной. Боли локализуются, главным образом, в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях и голенях.

Другим симптомом почечных остеопатий являются деформации скелета, обусловленные остеомалацией или переломами костей. Последние весьма характерны для ренальных остеопатий. Чаще всего возникают компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер и трубчатых костей.

Вторичный гиперпаратиреоз нередко сопровождается также миопатией, которая клинически сходна с миопатией при остеомалации или рахите. Патогенетически эта миопатия больше связана с дефицитом витамина D, чем со вторичным гиперпаратиреозом.

Псевдоподагра и периаартрит также относятся к числу клинических проявлений вторичного гиперпара-

тиреоза. При этом приступы болей в суставах связаны с отложением кристаллов пирофосфата кальция и напоминают подагру. Острый периаартрит сопровождается околосуставным воспалением. В его генезе играют роль внескелетная кальцификация и отложения оксиапатита кальция. Этот синдром наблюдается, как правило, у пациентов с гиперфосфатемией и высоким уровнем ПТГ. Однако следует отметить, что экстраскелетная кальцификация и, в частности, периартикулярная с явлениями периаартрита может возникать и при низком уровне ПТГ в крови в связи с высокой гиперфосфатемией и повышением произведения $[Ca \times P]$.

Спонтанные разрывы сухожилий наблюдаются нередко при выраженном вторичном гиперпаратиреозе. В их патогенезе могут играть роль изменения в структуре коллагена сухожилий, возникающие в связи с гиперпродукцией ПТГ.

Задержка роста у детей также наблюдается в связи со вторичным гиперпаратиреозом. Однако очевидно, что нарушения роста и созревания скелета при ХПН связаны с нарушением белкового обмена и обусловлены не только вторичным гиперпаратиреозом, но также и нарушением метаболизма витамина D и подавлением выработки соматотропного гормона.

Зуд является одним из наиболее характерных проявлений уремии и облегчается на фоне гемодиализного лечения. Зуд, возникающий в связи с вторичным гиперпаратиреозом и/или гиперкальциемией, исчезает после паратиреоидэктомии.

Кальцифилаксия возникает как у пациентов, получающих лечение диализом, так и у некоторых реципиентов после успешной трансплантации почки. Клинически она проявляется прогрессирующими ишемическими язвами конечностей, ягодиц и бедер, сопровождающимися сильными болями, синдромом Рейно. Рентгенологически при этом обнаруживаются экстенсивная кальцификация средней оболочки стенки средних и крупных артерий, а также признаки субпериостальной резорбции.

Кальцифилаксия часто сопровождается гиперкальциемией, повышением уровня ПТГ в крови. Важно, что ишемические поражения у большинства пациентов исчезают после паратиреоидэктомии.

Внескелетная кальцификация проявляется появлением кальцификатов различных размеров и опухолевидной формы. Они появляются вблизи суставов, в скелетных мышцах, легких, сердце, могут обнаруживаться в конъюнктиве глаза, роговице (кератопатия).

Висцеральная кальцификация характеризуется отложением аморфного фосфата кальция, кальцификация сосудов и околосуставных тканей – отложением оксиапатита.

Патогенез этого феномена во многом остается неясным. Как уже отмечено выше, важную роль в механизме внескелетной кальцификации могут играть гиперфосфатемия и повышение произведения $[Ca] \times [P]$. Подчеркивается также роль гиперкальциемии, гипермагниемии и высокого уровня ПТГ.

Биохимические маркеры костного метаболизма при остеопатиях

Общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и особенно ее

костный изофермент являются тонким маркером повышенного костного обмена при вторичном гиперпаратиреозе и фиброзном остеоите. Находят выраженную корреляцию между повышением костной ЩФ и частотой фиброзного остеоита в костных биоптатах, взятых из крыла подвздошной кости. Костная ЩФ является также чувствительным маркером эффективности лечения вторичного гиперпаратиреоза активными метаболитами витамина D.

При фиброзном остеоите также отмечается повышение остеокальцина и таких маркеров костной резорбции, как карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена 1 типа (КТТК I и АТТК, или P1CP и PINP в английской аббревиатуре), оксипролин (ОП), тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ), пиридинолин (ПИД), дезоксипиридинолин (ДПИД) и некоторые другие.

Связь между уровнем ПТГ и типом костных поражений при ХПН

Связь между характером костных изменений и уровнем ПТГ крови была подробно проанализирована в исследовании Torres и соавт., опубликованном в *Kidney Int.* в 1995 г. В этой работе авторы приводят данные 119 пациентов с терминальной ХПН, 38 из которых (1 группа) были обследованы перед назначением диализа, 49 (2 группа) – во время гемодиализного лечения и 32 (3 группа) – лечились перитонеальным диализом. Во всех случаях был определен уровень ПТГ и выполнена костная биопсия. Интересно, что наиболее частым вариантом остеопатии оказалась адинамическая костная болезнь. Она обнаружена у 48% больных первой группы, у 32% – второй группы и у 48% – третьей группы. Во всех случаях уровень ПТГ ниже 120 пг/мл с высокой степенью достоверности предсказывал адинамическую костную болезнь. ПТГ выше 450 пг/мл ассоциировался с морфологическими признаками фиброзного остеоита. Среди морфологических показателей наиболее тесная корреляция с ПТГ выявилась для показателя, характеризующего остеобластные поверхности. В 1 группе он был нормальным в случаях, когда уровень ПТГ составлял от 300 до 500 пг/мл. В то же время, у диализных больных, независимо от того, был ли он гемо- или перитонеальным (вторая и третья группы), показатель остеобластных поверхностей был нормальным при более низких значениях ПТГ – в пределах 75–260 пг/мл. Таким образом, у диализных пациентов для предотвращения адинамической костной болезни и фиброзного остеоита оптимальным является уровень ПТГ в диапазоне 120–250 пг/мл, что означает его 2–4-кратное повышение в сравнении с нормой. При значениях ПТГ 300–375 пг/мл определялся умеренный фиброз костного мозга.

Общие принципы лечения почечных остеопатий

Для профилактики и лечения ренальных остеопатий первостепенное значение имеет контроль уровня фосфата крови и предупреждение как гипер-, так и гипофосфатемии. Нормальные значения фосфора в сыворотке крови находятся в диапазоне 1,21–1,6 ммоль/л.

Для предупреждения гиперфосфатемии необхо-

димо ограничение потребления фосфора с пищей до 27–35 ммоль/сут (до 0,8–1,0 г/сут). В условиях лечения диализом выполнение этого условия крайне затруднено в связи с тем, что фосфор представлен главным образом в белковых компонентах питания, ограничение потребления которых чревато белково-энергетической недостаточностью. Именно поэтому широкое распространение получили фосфат-связывающие препараты, из которых в настоящее время наибольшую популярность приобрели карбонат или ацетат кальция. Однако при гиперкальциемии их применение ограничено. Тем не менее и в таких случаях антациды, содержащие алюминий, уже практически не используются. В последние годы в клинической практике появился новый эффективный препарат ренагель, лишенный отрицательных свойств своих предшественников.

Другим подходом к лечению ренальных остеопатий является *адекватное потребление кальция*. С целью коррекции уровня кальция в крови могут использоваться пероральные добавки кальция. Важное значение имеет также адекватная концентрация кальция в диализате (1,5–1,625 ммоль/л).

Применение карбоната кальция при вторичном гиперпаратиреозе и умеренной ХПН проанализировано в публикации Tsukamoto и соавт. [7]. Авторы применили препарат у 20 пациентов с ХПН с уровнем клубочковой фильтрации 7,9–40 мл/мин. Лечение продолжалось в течение 6 мес. Карбонат кальция применялся в дозе 3,0 г/сут. После лечения авторы констатировали достоверное повышение уровня кальция в крови с 2,4 до 2,57 ммоль/л, при том, что фосфор сыворотки крови снизился с 3,4 до 3,0 мг%, а ПТТ крови – с 183 до 85 пг/мл (снижение статистически значимо), в то время как уровень кальцитриола в крови не изменился. На фоне лечения снизились также уровни ЩФ и остеокальцина. Эти данные свидетельствуют о возможности улучшения костного метаболизма и ослабления проявлений гиперпаратиреоза под влиянием терапии карбонатом кальция на ранних стадиях ХПН.

Наконец, важную роль в лечении ренальных остеопатий играет *применение активных метаболитов витамина D*. Показаниями к ним являются: а) гипокальциемия; б) вторичный гиперпаратиреоз; в) остеопороз; г) ХПН в детском возрасте; д) ХПН, требующая одновременно противосудорожной терапии; е) проксимальная миопатия.

Вопрос о тактике лечения активными метаболитами витамина D до настоящего времени еще нельзя считать полностью решенным. Mizumoto и соавт. [6] опубликовали в 1994 г. результаты 3-летнего наблюдения 425 гемодиализных больных, получавших альфакальцидол ежедневно в дозе 0,25–0,5 мкг с момента начала гемодиализа. К концу наблюдения у 5% больных потребовалась паратиреоидэктомия, у 12% произошло ухудшение течения вторичного гиперпаратиреоза, у 17% – констатировано нарастание уровня ПТТ в крови при отсутствии сопутствующей рентгенологической динамики, у 56% больных уровень ПТТ в крови остался стабильным и только у 10% – выявилось его снижение. Многофакторный анализ позволил авторам установить, что только длительность гемодиализного лечения и исходный уровень ПТТ являются достоверными предикторами развития клинически манифестного

вторичного гиперпаратиреоза. Относительный риск последнего оказался значимо выше у пациентов, получавших диализ более 10 лет, и когда исходный уровень карбокситерминального ПТТ был выше 5 нг/мл. В то же время, такие факторы, как пол, возраст к началу диализа, основное заболевание почек и степень контроля фосфатемии оказались незначимыми. Таким образом, это исследование показало, что ежедневное применение низких доз (0,25–0,5 мкг) альфакальцидола в условиях программного гемодиализа недостаточно. Тем не менее авторы считают, что такая терапия необходима на преддиализной стадии для предупреждения выраженного гиперпаратиреоза у пациентов, планирующих к длительному гемодиализному лечению.

Вопрос о применении кальцитриола на ранних стадиях ХПН рассмотрен также в обзоре Goodman и Coburn [3]. Имея в виду, что нарушение синтеза кальцитриола является ключевым звеном патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при прогрессирующей ХПН, а также данные об эффективности его профилактики применением кальцитриола или альфакальцидола, авторы специально рассмотрели вопрос о возможном прогрессировании начальной или преддиализной ХПН в связи с назначением этих препаратов. В связи с этим они проанализировали результаты более 20 исследований и показали, что ежедневное применение кальцитриола или альфакальцидола в дозе 0,25–0,5 мкг/сут очень редко ведет к гиперкальциемии, ухудшению функции почек и гиперфосфатемии. Эти осложнения, если они и возникают, легко обратимы после отмены препаратов. Кроме того, авторы обращают специальное внимание на тот факт, что при трактовке динамики креатинина крови на фоне применения кальцитриола следует иметь в виду, что кальцитриол нарушает секрецию креатинина в проксимальных канальцах. Поэтому в условиях его применения возможно некоторое повышение концентрации креатинина в плазме крови и снижение клиренса креатинина, которые, однако, не отражают истинное снижение клубочковой фильтрации. По мнению Goodman и Coburn [3], многочисленные специальные исследования свидетельствуют о том, что кальцитриол или альфакальцидол в ежедневной дозе 0,25–0,5 мкг хорошо переносятся больными и положительно влияют на биохимические и морфологические проявления вторичного гиперпаратиреоза. Эти препараты могут быть полезны у пациентов с высоким риском развития последнего, то есть при медленном прогрессировании ХПН.

Вопрос о возможном дополнительном повреждении функции почек под влиянием кальцитриола был специально изучен также Coen и соавт. [1]. Авторы проследили его эффект при применении в дозах, не вызывающих гиперкальциемии. С этой целью была прослежена динамика клиренса креатинина у 30 больных, получавших кальцитриол по 0,25–0,75 мкг/сут в среднем в течение 13,5 мес. В контрольную группу было включено 30 не получавших лечение. В обеих группах исходный клиренс креатинина был примерно одинаковым – 27,5 и 27,9 мл/мин соответственно. За 6 мес. до начала исследования и в течение всего периода наблюдения все больные соблюдали диету со сниженным количеством белка. Ко времени окончания наблюдения различий в уровне АД, концентрации мочевины и креатинина в

крови и экскреции креатинина с мочой между группами не было. Более того, при линейном и параболическом регрессионном анализе динамики креатинина с идентификацией точек излома кривой у 8 пациентов опытной группы констатируется улучшение функции почек, тогда как в контрольной группе такового не обнаружено. Таким образом, был сделан вывод об отсутствии отрицательного эффекта малых доз кальцитриола на прогрессирование почечного поражения. Более того, авторы полагают, что иногда при таком лечении возможно даже его торможение.

В литературе обсуждается вопрос об оптимальном режиме введения кальцитриола. В частности, сравнивается эффект его интермиттирующего и непрерывного применения у диализных больных. В этом отношении заслуживает внимания специальное многоцентровое рандомизированное исследование Herlmann и соавт. [4]. 45 гемодиализных пациентов с исходно повышенным уровнем ПТГ были разделены на две группы. Больные первой группы получали кальцитриол ежедневно по 0,75 мкг, пациенты второй группы – по 2,625 мкг два раза в неделю. Таким образом, суммарная недельная доза препарата в обеих группах была одинаковой и составляла 5,25 мкг/нед. Точно так же одинаковым был и средний исходный уровень ПТГ: 37 пмоль/л в первой группе и 36 пмоль/л во второй, что означает примерно 6-кратное повышение (при измерении в пмоль/л нормальный уровень ПТГ равен от 1 до 6 пмоль/л). Концентрация кальция в диализате составляла 1,75 ммоль/л. Все пациенты перорально получали карбонат кальция. Через 2 недели лечения в обеих группах ПТГ снизился примерно в одинаковой степени – до 18,5 и 18 пмоль/л соответственно, а через 12 недель у 18 из 24 пациентов первой группы и у 11 из 21 пациента второй группы он составил 10 пмоль/л, при том, что гиперкальциемия и гиперфосфатемия у них отсутствовали. За время наблюдения всего было констатируется 7 эпизодов гиперкальциемии во второй группе и два – в первой группе. Что касается эпизодов гиперфосфатемии, то при еженедельном измерении уровня фосфора в сыворотке крови они были выявлены 21 раз во второй группе и 17 раз в первой группе. Таким образом, в этом исследовании эффективность непрерывного и интермиттирующего применения кальцитриола в условиях гемодиализа оказалась одинаковой. Вместе с тем, следует отметить, что в то время как одни исследователи не могут с уверенностью высказаться в пользу того или иного метода введения препарата, другие – все же склоняются к его интермиттирующему применению.

В последние годы известное распространение получило внутривенное введение кальцитриола у гемодиализных пациентов. Оценке эффективности этого метода в сравнении с пероральным применением препарата посвящено исследование Mazzafarro и соавт., опубликованное в 1994 г. [5]. С этой целью в двух группах пациентов (по 10 в каждой) кальцитриол вводился в течение 12 недель. В одной из них препарат вводился внутривенно после сеанса гемодиализа в средней дозе 2,45 мкг, что в пересчете на ежедневную дозу означает 1,05 мкг. В другой группе кальцитриол применялся перорально ежедневно в средней дозе 0,7 мкг/сут. У больных, лечившихся кальцитриолом внутривенно, через 6 недель уровень ПТГ крови снизился на 74,3%, а

уровень ЩФ – на 41,2%. В группе пациентов, получавших кальцитриол ежедневно внутрь, снижение ПТГ было констатируется через 8 недель, и оно составило 31,6%; уровень ЩФ снизился при этом на 22,5%. Концентрация кальция в крови возрастала быстрее в условиях пероральной терапии, однако в целом различий в изменении уровней кальция, магния и альбумина в сравниваемых группах не отмечено. Авторы полагают, что кальцитриол как в виде внутривенных инфузий, так и перорального препарата эффективен в отношении вторичного гиперпаратиреоза и способствует снижению уровня ПТГ в крови. Однако его эффект проявляется значительно сильнее при внутривенном введении, причем этот эффект не может быть поставлен в прямую связь ни с более высокой дозой препарата, ни с вызываемым им повышением концентрации кальция крови.

Заслуживает также внимания опыт длительной пульс-терапии кальцитриолом вторичного гиперпаратиреоза при терминальной ХПН. Dressier и соавт. [2] приводят результаты лечения 17 пациентов, лечившихся гемодиализом в течение 2 лет и получавших кальцитриол после сеанса диализа внутривенно 3 раза в неделю в средней дозе $4,1 \pm 0,4$ мкг. Уровень фосфата контролировался назначением солей кальция. На фоне лечения ПТГ снизился с 876 до 65 пг/мл, ЩФ – с 432 до 103 ед./л. Тенденция к гиперкальциемии имела место лишь у тех пациентов, у кого она выявлялась и до начала терапии. Все эпизоды гиперкальциемии протекали бессимптомно и купировались уменьшением дозы кальцитриола. Гиперфосфатемия развивалась у больных, не соблюдавших диетических рекомендаций и игнорировавших назначение фосфат-связывающих препаратов кальция. Таким образом, эти данные демонстрируют несомненную эффективность пульс-терапии кальцитриолом.

Показания к паратиреоидэктомии

При вторичном гиперпаратиреозе с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией паращитовидных желез хирургическое вмешательство показано при одном из дополнительных перечисленных ниже симптомов: 1) стойкое повышение уровня кальция в сыворотке крови; 2) повышение величины произведения $[Ca \times P]$ в сыворотке крови до 6,5–6,9 или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткий контроль потребления фосфора; 3) прогрессирующее поражение скелета, вызванное гиперпаратиреозом; 4) постоянный мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с гиперпаратиреозом; 5) кальцифилаксия.

Результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза подробно рассматриваются в публикации Walgenbach и соавт. [8]. Эти авторы проследили результаты паратиреоидэктомии (ПТЭ) в течение 18 месяцев у 79 пациентов, 67 из них была выполнена тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией кусочков паращитовидной железы на предплечье. Транзиторная гипокальциемия после операции наблюдалась у 84,4% больных. При этом постоперативная гипокальциемия отрицательно коррелировала с преоперативным уровнем ЩФ и ПТГ. В пределах 1 месяца после ПТЭ у 60% больных исчез зуд, через год у 75% пациентов не было зуда, и в 79% случаев исчезли костные и мышеч-

ные симптомы вторичного гиперпаратиреоза. После тотальной ПТЭ боли в суставах быстрее облегчались у тех пациентов, кто имел высокий уровень ЩФ до операции, в сравнении с теми, у кого этот показатель был нормальным. Рецидив вторичного гиперпаратиреоза после тотальной ПТЭ констатирован у 4,5%.

Таким образом, вторичный гиперпаратиреоз и реальные остеопатии остаются важной проблемой ХПН, особенно в условиях длительной диализной терапии. К настоящему времени во многом расширились представления о механизмах и факторах риска этой патологии, непрерывно совершенствуются методы лечения. Очевидно, что своевременный и адекватный контроль нарушений гомеостаза кальция и фосфора является необходимой предпосылкой предупреждения и лечения вторичного гиперпаратиреоза. Однако вопрос об оптимальных методах этого контроля все еще остается предметом изучения.

Литература

1. Coen G, Mazzaferro S, Manno M. et al. No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in

predialysis chronic renal failure. *Ital. J. Miner. Electrolite Metab.* 1994; 8; 3: 117–121.

2. Dressier R, Laut J, Lynn RI. et al. Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 1995; 43; 5: 324–331.

3. Goodman W.G, Coburn J.W. The use of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in Early Renal Failure. *Ann. Rev. of Med.*, 1992; 43: 227–237.

4. Herrman P, Ritz E, Schmidt-Gauk H. et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients; a randomized prospective trial. *Nephron*, 1994; 67: 48–53.

5. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P. et al. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulse and dose-comparable study. *Miner. Electr. Metab.* 1994; 20; 8: 97–102.

6. Mizumoto D, Watanabe Y, Fukuzawa Y. et al. Identification of risk factors of secondary hyperparathyroidism undergoing long-term hemodialysis with vitamin D₃. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1994; 9; 12: 1751–1758.

7. Tsukamoto Yu, Moriya R, Nagaba Ya. et al. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Amer. J. Kidn. Diseases*, 1995; 25; 6: 879–886.

8. Walgenbach S, Hommel G, Berhard G. et al. Prospective Beobachtungsstudie zur operativen therapie des renalen hyperparathyroidismus. *Chirurg* 1997; 68; 2: 147–153 (Eng. Abstr.).

Современные представления об анемии при почечной недостаточности

Питер Г. Блэйк

Отделение нефрологии. Лондонский научный центр здоровья и Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада

Anemia of Renal Failure – An Update

Peter G. Blake

Division of Nephrology. London Health Science Center, London, Ontario, Canada

Ключевые слова: ХПН, анемия, лечение Эпо, целевой гемоглобин, запасы железа, воспаление.

Введение

Внедрение в клиническую практику в конце 1980-х годов рекомбинантного эритропоэтина (Эпо) стало поворотным пунктом в лечении терминальной ХПН (ТХПН) [1]. Оно привело к улучшению качества жизни больных и, по-видимому, способствовало наблюдаемому в течение последнего десятилетия повышению их выживаемости, хотя это и вызывает некоторые сомнения. Наконец, клиническое использование Эпо открыло для нефрологического сообщества много нового относительно анемии при почечной недостаточности (ПН), значения в ее механизме воспаления и дефицита железа.

Этиология анемии

Анемия ПН обусловлена преимущественно дефицитом эритропоэтина и, таким образом, у большинства пациентов она может быть с успехом лечена его вве-

дением [1]. Однако в последнее время стал понятным вклад и других факторов в механизм анемии при ПН. Наиболее важными из них являются дефицит железа и воспаление, которые будут специально рассмотрены в настоящем сообщении. Менее значимую роль играют неадекватный диализ, гиперпаратиреозидизм, при котором анемия может быть обусловлена фиброзом костного мозга, наблюдаемый относительно редко дефицит фолатов, а также сопутствующее гематологическое заболевание, ранее не распознанное, например, гемоглобинопатия и гипопластическая анемия.

Последствия анемии

Давно известно, что анемия сопровождается слабостью и снижением качества жизни. Однако в последние 15 лет стало очевидным также, что при ПН наиболее значимыми последствиями анемии являются осложнения со стороны сердца [2]. В ответ на анемию немедленно возрастает сердечный выброс, а затем развивается

* Перевод Н.А. Томиной