
Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек

Российское диализное общество
(май 2010 г.)

National recommendations on CKD-MBD

Состав Рабочей группы

Проф. Ермоленко Валентин Михайлович,
Москва, РМАПО

Проф. Волгина Галина Владимировна,
Москва, МГМСУ

Проф. Добронравов Владимир
Александрович,
Санкт-Петербург, СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова

Проф. Рожинская Людмила Яковлевна,
Москва, ГУ ЭНЦ

Проф. Смирнов Алексей Владимирович,
Санкт-Петербург, СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова

Проф. Томилина Наталья Аркадьевна,
Москва, МГМСУ

Проф. Шостка Георгий Дмитриевич,
Санкт-Петербург, СПбГМА
им. И.И. Мечникова

Анашкин Виталий Анатольевич,
Москва, ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
МЗиСР РФ

Андрусев Антон Михайлович,
Москва, ГКБ № 52

Волков Михаил Михайлович,
Санкт-Петербург, СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова

Герасимчук Роман Павлович,
Санкт-Петербург, СПбГУЗ «Городская
Мариинская больница»

Земченков Александр Юрьевич,
Санкт-Петербург, СПбГУЗ «Городская
Мариинская больница»

Дюбанова Галина Александровна,
Новосибирск, ОКБ

Строков Александр Григорьевич, Москва,
ФНЦТИО

Шило Валерий Юрьевич,
Москва, ГКБ № 20

Редакторы: Земченков А.Ю., Андрусев А.М.

Сайт Рабочей группы РДО по минеральным и костным нарушениям
при хронической болезни почек: www.ckd-mbd.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

Вступление.....	35
Диагностика минеральных и костных нарушений при ХБП.....	35
Частота контроля параметров МКН-ХБП.....	35
Диагностика биохимических отклонений при МКН.....	36
Кальций.....	36
Фосфаты.....	36
Паратгормон.....	36
Витамин D.....	37
Щелочная фосфатаза.....	37
Диагностика костных нарушений при МКН-ХБП.....	37
Связь между данными гистоморфометрии и клиническими исходами.....	38
Измерение минеральной плотности кости (МПК).....	38
Значение измерения ПТГ и ЩФ для диагностики костной патологии.....	39
Диагностика сосудистой кальцификации.....	39
Лечение минеральных и костных нарушений при ХБП.....	40
Коррекция уровней фосфатов и кальция сыворотки при МКН-ХБП.....	40
Коррекция уровня фосфатов.....	40
Коррекция уровня кальция.....	42
Коррекция уровня ПТГ.....	43
Побочные эффекты препаратов для коррекции МКН-ХБП.....	45
Вмешательства на паращитовидных железах.....	45
Приложения.....	47
Алгоритмы.....	48
A1. Коррекция гиперфосфатемии.....	48
A2. Коррекция гиперфосфатемии (комментарии к схеме).....	48
A3. Коррекция гиперкальциемии.....	49
A4. Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам иПТГ.....	50
A5. Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам иПТГ (комментарии к схеме).....	50
A6. Инвазивные вмешательства на ПЩЖ.....	51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКН-ХБП	Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек	ФСП	Фосфат-связывающий препарат «Kidney Disease: Improving Global Outcomes», всемирные инициативы по улучшению результатов лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек
ХБП	Хроническая болезнь почек	KDIGO	
ХПН	Хроническая почечная недостаточность		
МПК	Минеральная плотность кости		
ПТГ	Паратиреоидный гормон	АБК	Адинамическая болезнь кости
иПТГ	Интактный паратиреоидный гормон	FGF-23	«Fibroblast growth factor 23», фактор роста фибробластов 23
ПТЭ	Паратиреоидэктомия		
DOPPS	«Dialysis Outcomes Practice Pattern Study», международный проект изучения соответствия текущей диализной практики действующим рекомендациям	ЛНП	Холестерин липопротеидов низкой плотности
		ККА	Кальциноз коронарных артерий
		ЭЛКТ	Электронно-лучевая компьютерная томография
COSMOS	«Current Management of Secondary Hyperparathyroidism – A Multi-centre Observational Study», международное многоцентровое наблюдательное исследование по изучению текущего состояния коррекции вторичного гиперпаратиреоза	МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
		ЭхоКГ	Эхокардиография
		СРБ	С-реактивный белок
		ПЩЖ	Паращитовидные железы
		ДР	Диализирующий раствор
		ГД	Гемодиализ
Alb	Сывороточный альбумин	ПД	Перитонеальный диализ
ЩФ	Щелочная фосфатаза	РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
ГПТ	Гиперпаратиреоз		

Вступление

Нарушения минерального и костного обмена (МКН) – широко распространенные осложнения хронической болезни почек (ХБП). Эта патология значительно ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных в терминальной стадии, а начальные проявления минеральных нарушений в виде внутриклеточного накопления фосфатов, компенсаторного повышения уровня FGF23 и снижения активности альфа-гидроксилазы появляются уже на ранних стадиях ХБП.

На первых этапах изучения этой проблемы акцент делался главным образом на костной патологии, приводящей к снижению показателей выживаемости и качества жизни пациентов. Но в последующем было показано, что изменения концентрации дивалентных ионов и ПТГ имеют самостоятельное прогностическое значение, независимо от тяжести поражения скелета. В больших наблюдательных эпидемиологических исследованиях была выявлена независимая связь каждого из основных лабораторных показателей с общей летальностью. Также было установлено, что наличие внекостной, в частности сосудистой кальцификации, и ее выраженность связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП. В результате был предложен термин «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), подразумевающий тесно взаимосвязанные лабораторные изменения, нарушения обмена костной ткани и процессы внекостной кальцификации, которые могут встречаться в различных сочетаниях.

Интерес к проблеме минеральных и костных нарушений определяется, с одной стороны, прогностической значимостью этой патологии, а с другой – тем, что большинство факторов минерального и костного обмена являются потенциально модифицируемыми. Результаты серии больших исследований, проведенных во второй половине XX века и в первом десятилетии нашего столетия, позволили серьезно продвинуться в понимании механизмов развития минеральных и костных нарушений при почечной недостаточности и предложить подходы к их профилактике и коррекции. Были разработаны новые группы препаратов: бескальциевые фосфатсвязывающие препараты, препараты активной формы витамина D, в том числе, селективные активаторы рецепторов витамина D, кальцимитетики, прочно занявшие свое место в лечении больных с ХБП. Все эти группы препаратов зарегистрированы в России и могут применяться в клинической практике.

Необходимо отметить, что при значительных достижениях в области исследования МКН до настоящего времени все же остается много вопросов, связанных как с диагностическими критериями, так и с терапевтической тактикой в отношении этих нарушений. Поэтому периодически обновляемые рекомендации, выпускающиеся с 2000 года, являются важным инструментом, помогающим приводить реальную клиническую практику в соответствие с современными представлениями о минеральных и костных нарушениях при ХБП.

Динамика распределения пациентов по уровням ПТГ, фосфатов и кальция на фоне использования этих рекомендаций отражает положительные сдвиги в коррекции гиперфосфатемии и увеличения доли пациентов, достигающих целевых значений паратиреоидного гормона. Об этом свидетельствуют данные международного проекта по изучению текущей клинической практики DOPPS и результаты последних многоцентровых международных исследований (COSMOS и др.). Но этого, однако, пока нельзя сказать в отношении России, где по-прежнему остается высокая распространенность выраженного вторичного гиперпаратиреоза и гиперфосфатемии и в целом отмечается более высокая частота отклонений уровня кальция от целевых значений.

Учитывая потенциальные возможности улучшения результатов лечения пациентов с ХБП за счет адекватной коррекции минеральных и костных нарушений и положительный опыт применения международных рекомендаций в этой области, инициативная группа Российского диализного общества приняла решение о создании соответствующих национальных рекомендаций. В основу их легли существующие международные рекомендации и результаты исследований, опубликованных уже после 2008 года. При этом рабочая группа постаралась учесть и реальные возможности отечественного здравоохранения.

Диагностика минеральных и костных нарушений при ХБП

Частота контроля параметров МКН-ХБП

Рабочая группа считает, что частота контроля биохимических параметров костно-минерального обмена в зависимости от стадии ХБП должна быть следующей (табл. 1).

При изменении схемы терапии или при появлении новых нарушений целесообразно увеличить частоту измерений.

Хотя в отношении пациентов с ХБП не существует убедительных доказательств отрицательного

Таблица 1
Протокол контроля биохимических параметров МКН на разных стадиях ХБП

	ХБП-3	ХБП-4	ХБП-5	ХБП-5D
Ca	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3–6 мес.	1 раз в 1–3 мес.	1 раз в 1–2 мес.
P	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3–6 мес.	1 раз в 1–3 мес.	1 раз в 1–2 мес.
иПТГ	1 раз в 12 мес. и чаще*	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3–6 мес.	1 раз в 3–6 мес.
ЩФ		1 раз в 12 мес.	1 раз в 3–6 мес.	1 раз в 3–6 мес.
25(ОН)D	1 раз в 12 мес.	1 раз в 12 мес.		

* – при повышении уровня выше верхней границы нормы и при быстром прогрессировании ХБП.

влияния недостатка 25(OH)D, нет основания не учитывать данные, полученные в общей популяции: дефицит 25(OH)D (<10 нг/мл, или 25 нмоль/л) или снижение его концентрации (>10, но <20–32 нг/мл, или 50–80 нмоль/л) связаны с риском неблагоприятных исходов и подлежат коррекции.

Следует учитывать вариабельность уровней биохимических параметров в зависимости от ряда факторов (табл. 2).

Диагностика биохимических отклонений при МКН

Кальций

Физиологически активным является ионизированный кальций сыворотки, составляющий 40–50% от общего кальция. Измерения ионизированного кальция затруднены и не всегда доступны, поэтому в рутинной практике и большинстве исследований и баз данных используется определение общего кальция.

Неионизированный кальций циркулирует в виде солей цитрата, бикарбоната и фосфата, связанных с альбумином. В условиях дефицита альбумина происходит смещение равновесия в сторону ионизированного кальция, и поэтому концентрация общего кальция может неточно отражать функциональную гиперкальциемию. Для исключения такого искажения предложена коррекция общего уровня кальция на содержание альбумина по формуле:

$$Ca_{\text{корр}} = Ca_{\text{общий}} + 0,2 \text{ ммоль} \times (40 - Alb),$$

где $Ca_{\text{корр}}$ – кальций, скорректированный на уровень альбумина (Alb) в г/л.

Расчет скорректированного кальция не требуется при $Alb \geq 40$ г/л.

Несмотря на некоторые сомнения в точности такой оценки, в настоящее время нет оснований отказываться от этой коррекции, поскольку, как уже было отмечено, измерение ионизированного кальция в клинической практике остается мало-доступным и обладает высоким соотношением цена/эффективность.

Фосфаты

Нормальный диапазон концентрации фосфатов: 0,81–1,45 ммоль/л (необходимо свериться с норма-

ми локальной лаборатории!). В отличие от кальция фосфаты локализируются по преимуществу внутриклеточно, и изменения pH и уровня глюкозы крови могут приводить к существенным перемещениям фосфатов внутрь и вне клетки, что будет влиять на концентрацию фосфатов в крови без изменения их общего содержания в организме. Гемолиз при заборе образцов крови приводит к повышению концентрации фосфатов.

Паратгормон

В секреторные гранулы паращитовидных желез гормон поступает в виде протеина с 84 аминокислотными остатками. После высвобождения в кровь время его полужизни составляет 2–4 минуты, затем цельная молекула расщепляется на N-концевой фрагмент, C-концевой фрагмент и фрагмент центрального участка, которые метаболизируются в печени и почках. Функционально активными являются цельная молекула (1–84) и отчасти – N-концевой фрагмент (1–34). Ввиду большей молекулярной массы и/или замедленного метаболизма при ХПН в крови накапливается преимущественно C-концевой фрагмент. Это обстоятельство делало метод определения паратгормона первого поколения (по C-фрагменту и центральному фрагменту) малоинформативным. В настоящее время исследования концентрации ПТГ проводятся в основном методами второго поколения. Такие методы обозначают как определение «интактного» ПТГ, на их основе проведено подавляющее большинство современных исследований, и соответственно, сформулированы рекомендации. При этой методике используются антитела двух типов, которые связываются и с аминокислотами N-концевого фрагмента, и C-концевого и центрального фрагментов. К сожалению, выявляемый этим методом неактивный C-фрагмент завышает общую оценку активности паратгормона. Более того, фрагмент ПТГ (7–84) обладает противоположной активностью, что объясняет выявляемые иногда характерные для гипопаратиреоза гистологические находки при высоких уровнях «интактного» ПТГ.

Поэтому был создан метод третьего поколения, выявляющий исключительно молекулу ПТГ (1–84), обозначаемую как «цельный» («whole»), или «биоактивный», ПТГ. Этот метод, однако, еще мало распространен, и пока почти нет подтверждений его большей предсказательной ценности, чем при определении «интактного» ПТГ.

В настоящих рекомендациях (как и в рекомендациях KDIGO 2009 года) под уровнем паратгормона понимается значение определения ПТГ методами второго поколения. Различные наборы второго поколения дают несколько отличающиеся результаты, поскольку выявляют разные участки ПТГ (7–84) и ПТГ (1–84) (при контрольных определениях). Кроме того, результаты определения зависят от того, взят ли образец плазмы или сыворотки, хранился ли он сразу на льду или какое-то время при комнатной температуре. Эти обстоятельства следует учитывать при наблюдении за активностью ПТГ в динамике и при сравнениях между группами пациентов. Такие вариации делают невозможным строгое

Таблица 2

Вариабельность биохимических параметров МКН при ХБП

	Ca	P	ПТГ	D
Кoeffициент вариации	+	+	++	++
Дневные колебания	+	++	++	-
Сезонные колебания				++
Связанные с приемом пищи	+	+	+	-
Связанные с диализом	+	+		
Связанные с методом определения	+++	+++	+	+

определение узкого целевого диапазона для ПТГ, а заставляют большее внимание уделять динамике уровней ПТГ в сочетании с другими данными (лабораторными и клиническими). Тем не менее рабочая группа считает возможным определить ориентировочные целевые значения для уровня паратгормона на разных стадиях ХБП:

ХБП 3	35–70 пг/мл	(3,85–7,7 пмоль/л)
ХБП 4	70–110 пг/мл	(7,7–12,1 пмоль/л)
ХБП 5	70–130 пг/мл	(7,7–14,4 пмоль/л)
ХБП 5D	130–300 пг/мл	(14,4–33 пмоль/л)

(см. раздел «Коррекция уровня ПТГ»).

Витамин D

В табл. 3 представлены термины и определения, используемые в отношении витамина D.

Исходные формы витамина D (холекальциферол D₃ и эргокальциферол D₂) высоколипофильны, имеют короткий период полужизни (около суток) и трудны для определения. Формы, гидроксильированные в печени, вместе обозначаемые как 25(OH)D, являются лучшим показателем состояния обмена витамина D, поскольку отражают его поступление с пищей и уровень синтеза в коже и имеют длительный период полужизни (3 недели).

Золотым стандартом в определении 25(OH)D (раздельно 25(OH)D₃ и 25(OH)D₂) является высокоэффективная жидкостная хроматография или ее сочетание с масс-спектрометрией, однако это малодоступные и очень дорогие методы. В клинической практике используют радиоиммунные и хемилюминесцентные методы. К сожалению, тест-наборы разных производителей не всегда дают одинаковые результаты, хотя в отличие от ситуации с ПТГ образцы крови, взятые для анализа, остаются стабильными длительное время. В настоящее время общепринятая методика исследования дефицита витамина D отсутствует, так как не проведена стандартизация самих методов его определения. Считается, что 20–50% людей в популяции имеют низкий уровень витамина D независимо от наличия

или отсутствия ХБП. При этом у пациентов с ХБП не продемонстрировано преимущество восполнения дефицита D, особенно если они принимают кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D. Также не существует убедительных обоснований для рутинного измерения 1,25(OH)₂D, концентрация которого примерно в 1000 раз ниже, чем 25(OH)D, и сильно зависит от большинства гормональных и биохимических параметров, вовлеченных в костно-минеральный обмен, а время полужизни – 4–6 часов.

Все это ставит под вопрос целесообразность измерения уровня 25(OH)D у пациентов с ХБП, хотя на ее ранних стадиях дефицит 25(OH)D может иметь значение для развития гиперпаратиреоза. Тем не менее, учитывая значимые плейотропные эффекты витамина D, связанные со снижением риска сердечно-сосудистой патологии, развития опухолей и другими положительными эффектами, Рабочая группа считает целесообразным базовое определение уровня 25(OH)D с последующим контролем 1 раз в год у пациентов с ХБП 3–4-й стадии. При выявлении низкого содержания 25(OH)D целесообразно назначение препаратов витамина D (холекальциферола и эргокальциферола) в соответствии с рекомендациями для общей популяции с целью профилактики и терапии вторичного гиперпаратиреоза.

Щелочная фосфатаза

Этот фермент отщепляет фосфаты от пептидов и нуклеотидов и присутствует в основном в тканях печени и кости. Тканевое происхождение ЩФ в крови можно выяснить после фракционирования и тепловой инактивации, но эти методики не распространены в лабораториях. Костно-специфичную ЩФ можно выявлять радиоиммунологическим методом. ЩФ повышена при патологии печени (в этом случае имеются изменения и других тестов) или при повышенной активности костной ткани, в частности, у детей и после переломов. Кроме остеомалации, первичного и вторичного ГПТ, ЩФ повышается при метастатических поражениях костей и болезни Педжета.

При исключении патологии печени ЩФ может быть использована как простой и дешевый тест в оценке динамики активности костной ткани, например в результате проведения специфической терапии.

Диагностика костных нарушений при МКН-ХБП

Костная патология при ХБП может проявляться переломами (в том числе бессимптомными, выявляемыми только на рентгенограммах (обычно – переломы позвонков), и болями. У детей она проявляется деформациями костей, уменьшением скорости роста или его прекращением. Осложнениями переломов могут быть кровотечения, инфекции, ограничение подвижности и потеря самостоятельности, что в совокупности приводит к увеличению летальности. Кроме того, переломы позвонков могут являться причиной респираторных и тазовых нарушений.

В общей популяции в периоде менопаузы и в

Таблица 3

Витамин D: терминология

D ₂ и дериваты	D ₃ и дериваты	Собирательный термин
Исходный гормон		
D ₂ Витамин D ₂ Эргокальциферол	D ₃ Витамин D ₃ Холекальциферол	D Витамин D
Продукт первого гидроксильирования		
25(OH)D ₂ 25 гидроксивитамин D ₂ Эркальцидол	25(OH)D ₃ 25 гидроксивитамин D ₃ Кальцидол	25(OH)D 25 гидроксивитамин D
Продукт второго гидроксильирования		
1,25(OH) ₂ D ₂ 1,25 дигидроксивитамин D ₂ Эркальцитриол	1,25(OH) ₂ D ₃ 1,25 дигидроксивитамин D ₃ Кальцитриол	1,25(OH) ₂ D 1,25 дигидроксивитамин D

старшей возрастной группе часто развивается остеопороз, характеризующийся снижением минеральной плотности кости. Такие же изменения могут развиваться и у пациентов с ХБП в ее дебюте. Однако на более поздних стадиях (ХБП 3–5) повышенная ломкость костей может быть обусловлена как снижением минеральной плотности, так и аномальной структурой кости (в том числе и при нормальной, и при повышенной минеральной плотности). В связи с этим и с учетом патофизиологических различий термин «остеопороз» оправдано использовать только на ранних стадиях хронической болезни почек, позже снижение минеральной плотности следует трактовать как «МКН-ХБП со сниженной МПК»

Золотым стандартом диагностики варианта костных нарушений при ХБП остается биопсия трабекулярной костной ткани из передне-верхней ости подвздошной кости. Выполнение биопсии может быть обосновано при необъяснимых переломах, болевом синдроме, гиперкальциемии, гиперфосфатемии на фоне активной терапии ФСП при нормальных значениях иПТТГ и ЩФ, при подозрении на алюминиевую интоксикацию и перед началом терапии бифосфонатами. На практике эта манипуляция выполняется редко ввиду ее болезненности, а также технической сложности приготовления срезов недеминерализованной костной ткани, однако именно исследования с использованием костной гистоморфометрии во многом определяют рекомендуемую тактику обследования и лечения пациентов в реальной клинической практике.

В целом, количество пациентов в исследованиях с гистоморфометрией относительно невелико, особенно с прослеженной естественной динамикой процессов (в обзоре рекомендаций KDIGO 2009 года – 230 человек). Представление четких выводов по результатам этих исследований затруднено различиями в подходах к классификации, а также разницей в географическом положении, генетических факторах и видах диализа. Кроме того, отсутствует согласованное мнение о нормальном диапазоне скорости минерализации, поскольку она не может быть получена на аутопсийном или хирургическом материале, а требует проведения тетрациклинового теста. Таким образом, выполнение биопсии костной ткани является обязательным только при проведении научных исследований.

На основе результатов гистоморфометрии недекальцинированных срезов трабекулярной кости выделяют следующие характеристики костного обмена.

1. Скорость костного обмена (Turnover), рассчитываемая по расстоянию, который проходит фронт минерализации остеоида за известный интервал времени (около 2 недель) между получением пациентом метки (тетрациклина), которая включается во фронт минерализации и визуализируется при флуоресцентной микроскопии. Другие свидетельства высокой или низкой скорости костного обмена (доля костной поверхности с резорбцией, число остеокластов, площадь фиброза или оценка «беспорядочной» (woven) кости) демонстрируют связь со скоростью движения фронта

минерализации, поэтому последняя, как наиболее определенная и динамическая мера, предложена для количественного представления скорости обмена кости.

2. Минерализация, которая отражает количество недеминерализованного остеоида по его ширине по периферии среза костной балки, может быть выражена временем созревания остеоида или временем задержки минерализации.

3. Объем костной ткани. Этот параметр традиционно включается в схемы классификации остеодистрофий, поскольку отражает результирующую активность процессов остеогенеза и резорбции. Снижение объема костной ткани (доли площади трабекул в общей площади среза) без изменения структуры трабекул более характерно для идиопатического остеопороза. Уменьшение или увеличение объема кости с нормальной структурой отражается при рентгенологическом определении минеральной насыщенности костной ткани (двухфотонной абсорбциометрией или другими методами). Но при ХБП структура кости существенно искажена, поэтому величина объема кости, равно как и минеральной плотности кости (см. ниже), сложна в интерпретации. Более того, соотношение изменений в кортикальной и трабекулярной кости существенно иное, чем при остеопорозе, а именно: при выраженном гиперпаратиреозе объем кортикальной кости может быть снижен, а трабекулярной кости – повышен.

Связь между данными гистоморфометрии и клиническими исходами

Симптоматика в целом. По данным обзора KDIGO 2009 года, между суммарной (по ряду исследований) группой 6505 пациентов с симптомами МКН и группой из 863 пациентов без какой-либо внешней симптоматики различий в распространенности гистологических типов костной патологии не оказалось.

Переломы. В некоторых ретроспективных исследованиях низкая скорость костного обмена (остеомалация или адинамическая остеодистрофия) была связана с более частыми переломами, что соответствует теоретическим предположениям. Однако полноценные проспективные исследования, которые бы продемонстрировали достоверно более высокую частоту переломов при низкой скорости костного обмена, отсутствуют.

Кальцификация сердечно-сосудистой системы характерна для всех форм МКН-ХБП. При адинамической болезни кости (АБК) кальцификация аорты идет быстрее и дополнительно ускоряется при применении кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов у пациентов с АБК. Низкая скорость обмена увеличивает и кальцификацию коронарных артерий. При этом нормализация скорости обмена в равной мере замедляет прогрессирование кальцификации коронарных артерий как у пациентов с исходно высоким, так и у больных с низким обменом кости.

Измерение минеральной плотности кости (МПК)

Показатели МПК нельзя рассматривать как достоверный предиктор риска переломов. Вероятно, на результаты этих измерений в отношении позвонков оказывают влияние анатомические аномалии кости (остеофиты) и кальцификация прилежащей аорты. Это же относится и к шейке бедра (за счет кальцификации окружающих тканей). Кроме того, определенное значение могут иметь кристаллические отложения в костном матриксе, нарушения микроархитектуры кости и аномалии самого матрикса.

По этим причинам результаты измерения МПК на предплечье, хотя и в наименьшей степени позволяют оценить риск переломов в общей популяции, для пациентов с ХБП-5 оказываются наиболее предсказательным. Низкие или снижающиеся в динамике значения МПК указывают на аномалию структуры и минерализации, но их причина может быть комплексной. Поэтому при наличии остеопороза, как в поздних стадиях хронической болезни почек, так и в общей популяции, терапия бифосфонатами может оказаться эффективной.

Следует отметить, что широкий диапазон результатов измерений МПК при разных видах остеодистрофии затрудняет интерпретацию данных этих измерений, хотя между гистоморфометрическим объемом кости и МПК существует слабая, но значимая связь. Несмотря на это, определение МПК в динамике (один раз в год), особенно у пациентов со снижением этого показателя, представляется весьма важным в отношении коррекции проводимой терапии и оценки риска развития переломов костей.

Значение измерения ПТГ и ЩФ для диагностики костной патологии

В нескольких крупных проспективных исследованиях была продемонстрирована различная связь уровня ПТГ и переломов. При этом и высокие, и низкие значения ПТГ ассоциировались с повышенной частотой переломов. Возможно, что J-образный характер зависимости в некоторых исследованиях мешал выявить четкую связь между этими параметрами. В свою очередь, в одном из исследований в сопоставимых группах больных паратиреоидэктомия приводила к снижению на треть частоты переломов.

Классической гистологической картиной, характерной для высокой активности паразитовидных желез, являются признаки высокой скорости обмена с перитрабекулярным фиброзом, наличие активных остеокластов и повышение числа многоядерных остеокластов, так называемая «беспорядочная кость», размытые тетрациклиновые метки, увеличенный объем трабекулярной кости и сниженной объем кортикальной. Однако важно отметить, что ответ кости на действие ПТГ (его уровень) непостоянен, поскольку для ХБП характерна резистентность кости к этому гормону, имеющая целый ряд не вполне определенных причин. При этом в исследованиях, анализировавших связь уровня ПТГ и МПК, констатировалось или отсутствие такой

связи, или ее обратный характер.

Корреляция ПТГ и скорости обмена, как и в любом диагностическом тесте, зависит от принятого порогового значения. В большинстве исследований последних лет такая связь более четко прослеживалась при концентрации ПТГ выше 250–300 пм/мл (примерно в 90% случаев). Предсказательная ценность низких значений ПТГ (<150 пг/мл) в отношении выявления низкообменной остеодистрофии была хуже (50–90% наблюдений), а диапазон значений ПТГ 150–300 пг/мл ассоциировался с существенной неопределенностью в предсказании гистологической картины кости. При этом в некоторых исследованиях уровень общей щелочной фосфатазы лучше коррелировал со скоростью обмена кости, чем концентрация ПТГ, однако диагностических пороговых значений для ЩФ не установлено.

Во времени подготовки настоящих рекомендаций не опубликовано результатов исследований, анализирующих предсказательную ценность в отношении определения гистологической картины какой-либо комбинации маркеров. В настоящее время такое исследование проводится под эгидой KDIGO, однако оно не закончено, и данные по нему пока не анализировались.

Продолжаются поиски и других маркеров костной патологии, помимо ПТГ и ЩФ. В качестве таковых обсуждаются: показатели синтеза коллагена и продуктов его деградации, пептиды, секретируемые остеокластами (остеокальцин, остеопротегерин, активатор рецептора фактора kB), остеобластами (кислая фосфатаза) и остеоцитами (FGF-23), однако в клинической практике рекомендовать их использование пока нет оснований, и определение большинства из них малодоступно.

Диагностика сосудистой кальцификации

Диагноз МКН-ХБП обязательно включает в себя оценку эктопической кальцификации, в том числе кальцификации артерий, клапанного аппарата сердца, миокарда, а также мягких тканей. Хорошо известно, что такая кальцификация ускоряется по мере убывания массы действующих нефронов и распространена среди пациентов с ХБП значительно шире, чем в общей популяции. Хорошо известно, что сердечно-сосудистая кальцификация ассоциируется с риском развития кардио-васкулярных осложнений, в том числе и летальных. Однако в отношении чувствительности и специфичности ряда методов выявления эктопической кальцификации существует некоторая неопределенность. Кроме того, требуется более строгое подтверждение предположения, что замедление прогрессирования кальцификации благоприятно сказывается на исходах лечения.

Кальцификация сосудов может происходить как в зоне интимы, так и в зоне меди. В первом случае она становится составляющей ускоренного течения атеросклеротического процесса, приводящего к стенокардии и инфарктам, а также к нарушениям мозгового кровообращения. Во втором случае кальцификация вызывает ригидность стенок артерий,

увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления и в итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. Кроме того, поскольку кровоснабжение миокарда осуществляется преимущественно в диастолу, когда давление в сосудистом русле поддерживается за счет сопротивления сосудов, ригидность артерий может оказаться критическим фактором развития коронарной недостаточности.

Остается неясным, в какой мере выражены в разных сосудистых бассейнах кальцификация интимы и меди, тем более что современные визуализирующие методики не в состоянии отличить кальцификацию разных слоев артерии, и свидетельства построены, главным образом, на аутопсийном материале и изучении срезов артерий, полученных при трансплантации. Экспериментальные и клинические данные не оставляют сомнений в том, что целый ряд факторов, сопутствующих ХБП (повышенные уровни фосфатов и кальция плазмы, увеличение концентрации окисленных ЛНП, гипергликемия, цитокины и т. д.), способствуют трансформации гладкомышечных клеток сосудов в остеобласт-подобные клетки, включающиеся в процессы кальцификации сосудов.

Большинство исследований последних лет, в которых изучался кальциноз артерий и сердца у больных с ХБП, и особенно коронарных артерий, были использованы различные варианты метода компьютерной томографии – ЭЛКТ и МСКТ. В этих работах тяжесть ККА оценивалась по шкале Агатсона, по которой учитывается плотность и площадь отложения кальция, а кальциевый счет определяется как произведение плотности на площадь при помощи специального программного обеспечения. ЭЛКТ и МСКТ остаются золотым стандартом в выявлении ККА и оценке его тяжести, однако они дорогостоящие и относительно мало доступны для широкого клинического применения. В то же время при помощи стандартных рентгенологических исследований (передне-боковой обзорный снимок брюшной полости и таза) была достоверно выявлена тесная корреляция между ККА по шкале Агатсона и кальцинозом брюшной аорты. Кальциноз клапанов сердца, выявляемый при Эхо-КГ, также является надежным предиктором ККА. По этим соображениям в рекомендациях KDIGO предлагается для рутинного выявления кальциноза сердца и сосудов использовать простые и доступные методы:

- рентгенография – для диагностики кальциноза сосудов;
- эхокардиография – для диагностики кальциноза клапанов сердца и миокарда.

Для выявления кальциноза артерий можно проводить рентгенологическое исследование следующих областей:

- передне-боковой обзорный снимок брюшной полости;
- обзорный снимок тазовой области;
- снимки кистей рук.

Оценку степени выраженности кальциноза целесообразно проводить по полуколичественной балльной шкале от 0 до 8 баллов (0 – нет кальциноза, 1 – кальциноз выявлен в 1 из восьми изучаемых

участков, далее баллы по всем участкам суммируются). Для этого используют рентгенограммы тазовой области и кистей рук, каждая из которых делится двумя линиями на 4 участка. На снимке таза горизонтальная линия проходит по верхним краям обеих головок тазовых костей, вертикальная – посередине позвоночного столба. Снимки кистей делятся горизонтальной линией по лучезапястному суставу. Этим методом оценивается кальциноз подвздошных, бедренных, лучевых и фаланговых артерий (см. приложение – рис. 1).

Таким же образом, используя полуколичественную балльную шкалу кальциноза, по данным эхокардиографии можно оценивать выраженность кальциноза клапанов сердца (см. приложение – табл. 1).

С результатами оценки по шкале Агатсона хорошо коррелирует и скорость пульсовой волны, которая может рассматриваться в качестве суррогатного маркера ККА. Однако методика ее определения сложна в исполнении и требует наличия специального оборудования, редко имеющегося в распоряжении нефрологов. Другие маркеры кальциноза сердца и сосудов, такие как толщина интимы-меди сонных артерий и особенно пульсовое давление, по данным исследований в популяции больных с ХБП, плохо коррелируют с ККА и не могут рекомендоваться для косвенной оценки кальциноза артерий.

Выявление кальцификации сосудов должно стать важнейшим фактором для отнесения пациента в группу наиболее высокого риска и, соответственно, определения дальнейшей тактики ведения такого больного. В первую очередь – более строгого контроля уровня фосфатов в крови и выбора фосфат-связывающего препарата, не содержащего кальция, или максимально возможного ограничения использования кальций-содержащего ФСП. Кроме того, имеющаяся кальцификация сосудов должна стать аргументом в выборе диализирующего раствора с низким содержанием кальция.

В рекомендациях KDIGO отмечается, что мы имеем уже достаточно свидетельств того, что простые тесты позволяют надежно выявлять кальцификацию сосудов (по крайней мере, выраженную). Ее распространенность достаточно высока, и доступные методы обследования, по-видимому, способны указать направление терапевтического вмешательства в каждом конкретном случае. Предложить в качестве стандарта скрининг всех пациентов с ХБП на предмет кальцификации сосудов авторам не позволила только некоторая разнородность полученных данных о результатах использования различных подходов к коррекции этой патологии, в аспекте исходов лечения. Тем не менее такой скрининг, безусловно, обоснован для пациентов со стойкой гиперфосфатемией, требующей назначения ФСП, для пациентов, находящихся в «листе ожидания» трансплантации почки и во всех других случаях, когда информация о наличии кальцификации или ее выраженности может иметь значение для выбора дальнейшей тактики ведения больного.

В целом кальцификация в значительной мере распространена, вероятно, уже на ранних стадиях

ХБП. Хотя данные, полученные в большинстве исследований на эту тему на додиализных стадиях, свидетельствуют, что в большей мере это относится к ККА (в 47–83% случаев). С началом диализа частота выявления кальцификации быстро увеличивается и выявляется: в коронарных артериях – более чем у 90% больных, в клапанах сердца – у 20–47% пациентов. В проспективных исследованиях естественного течения кальцификации показано, что у большинства пациентов при появлении кальцификации в сердечно-сосудистой системе ее прогрессия неминуема. И напротив, в тех случаях, когда у больного исходно кальцификации нет, она с высокой долей вероятности не разовьется в течение месяцев или даже лет.

Независимый риск смерти, связанный с кальцификацией, продемонстрирован в подавляющем большинстве исследований. Во многих работах тяжесть кальцификации или ее прогрессирование ассоциируется с рядом клинико-демографических и биохимических параметров, из которых наиболее значимый – возраст. Другие факторы – диабет, длительность лечения диализом, мужской пол, высокие уровни ПТГ и ЩФ, выраженность воспаления (уровень СРБ), количество кальция, поступающего в организм больного, гиперфосфатемия, повышенное Ca × P-произведение – оказались значимыми, но не во всех исследованиях.

Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

Коррекция уровней фосфатов и кальция сыворотки при МХН-ХБП

Коррекция уровня фосфатов

- У пациентов с ХБП 3–5 следует поддерживать уровень фосфатов сыворотки крови в нормальном диапазоне (с поправкой на нормы локальной лаборатории), а у больных на диализе – стремиться к понижению уровня фосфатов до нормального диапазона.

Не менее 70% пациентов в диализном центре должны иметь уровень фосфатов ниже 1,9 ммоль/л.

- Хотя проспективных исследований, демонстрирующих достоверное влияние снижения фосфатов на исходы лечения, не проведено, эпидемиологические данные с очевидностью указывают на то, что превышение рекомендуемого уровня фосфатов в крови ассоциировано с повышенной заболеваемостью и летальностью. При этом даже в пределах нормального диапазона более высокие концентрации фосфатов связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов как с ХБП 3–5-й стадии, так и у больных с нормальной функцией почек и без исходной сердечно-сосудистой патологии. В большинстве крупных наблюдательных исследований возрастание рисков начиналось при уровне фосфора, превышающем 1,6–1,8 ммоль/л.

Гиперфосфатемия – важное и почти неизбежное следствие выраженного снижения функции почек. Борьба с ней возможно, ограничивая поступления фосфатов с пищей, уменьшая всасывание фосфатов из кишечника и увеличивая выведение фосфатов на диализе.

Попытки ограничения поступления фосфатов с пищей в значительной мере лимитированы, поскольку фосфаты неразрывно связаны с белком, уменьшение потребления которого (по крайней мере, у диализных пациентов) оправдано только до известного предела (не менее 1 г/кг/сут). Тем не менее выбору продуктов питания с меньшим содержанием фосфатов следует уделить первоочередное внимание.

Выбор фосфат-связывающего препарата на практике, к сожалению, часто определяется его стоимостью. В табл. 4 представлены ФСП, препятствующие всасыванию фосфатов из кишечника (путем связывания их в нерастворимые соедине-

Таблица 4

Преимущества и недостатки разных фосфат-связывающих препаратов

Название препарата	Содержание кальция/доза	Преимущества	Недостатки
Карбонат кальция**	40% кальция / 200; 500 мг	Низкая стоимость, различные формы	Риск гиперкальциемии, всасывание кальция усиливается при терапии D ₃
Ацетат кальция**	25% кальция / 169; 667 мг	Всасывание кальция меньше, чем у карбоната кальция (возможно)	Риск гиперкальциемии, всасывание кальция усиливается при терапии D ₃ , дороже, чем карбонат кальция
Севеламера гидрохлорид	0% кальция / 800 мг	Отсутствует нагрузка кальцием, снижает уровень ХСЛНП	Высокая стоимость, побочные эффекты со стороны ЖКТ, необходимость приема большого количества таблеток, риск ацидоза
Севеламера карбонат*	0% кальция / 800 мг	Отсутствует нагрузка кальцием, снижает уровень ХСЛНП, не вызывает ацидоз	Высокая стоимость, побочные эффекты со стороны ЖКТ, необходимость приема большого количества таблеток
Алюминия гидроксид	0% кальция	Высокая эффективность	Токсичность алюминия при всасывании в ЖКТ, всасывание усиливается при терапии D ₃
Лантана карбонат	250; 500; 750; 1000 мг	Не содержит кальция, меньший средний суточный объем приема	Высокая стоимость, неопределенный риск накопления лантана в костной ткани, побочные эффекты со стороны ЖКТ

* – находится на стадии регистрации в России, ** – доступен только как фармсустанция

ния), имеющиеся сейчас в клинической практике или использовавшиеся в недалеком прошлом, а также препараты, которые станут доступными уже в скором времени.

Традиционные соли кальция – дешевые и достаточно эффективные препараты. Однако при их применении необходимо учитывать риск всасывания значительной доли поступающего в желудочно-кишечный тракт кальция, эта доля, по данным фармакокинетических исследований, составляет более половины от всей массы кальция, поступающего в организм больного ХПН. Наиболее изученный бескальциевый ФСП – севеламера гидрохлорид – в большинстве контролируемых исследований продемонстрировал способность тормозить процесс кальцификации артерий (в сравнении с солями кальция). К сожалению, пока не вполне ясно, в какой мере это замедление прогрессирования кальцификации способно сказаться на исходах лечения.

- **Кальциевые соли не должны применяться в качестве фосфат-связывающих препаратов при уровне кальция выше 2,6 ммоль/л по результатам двух последовательных определений.**
- **Важной причиной гиперкальциемии может служить использование диализирующего раствора с высоким содержанием кальция (более 1,5 ммоль/л для ГД и более 1,25 ммоль/л для ПД). Тем не менее такие растворы могут применяться при отсутствии гиперкальциемии.**
- **Применение кальций-содержащих ФСП должно быть ограничено из расчета 1,5 г элементарного кальция в сутки, а общее потребление кальция – 2 г элементарного кальция в сутки.**
- **После назначения кальций-содержащих ФСП требуется более частый (ежемесячный) контроль за уровнем кальция в крови для исключения эпизодов гиперкальциемии.**

Еще одним существенным аспектом в выборе фосфат-связывающего препарата является потенциальная способность всасываемого кальция дополнительно подавлять функцию паращитовидных желез. При приемлемом уровне кальция в крови и высоких значениях ПТГ эта способность может стать положительным фактором, но при тенденции к низкой активности ПЩЖ их дополнительное угнетение может привести к ухудшению гистологической картины кости – смещению в сторону низкообменных остеодистрофий (остеомалации и адинамической болезни кости). Развернуть этот процесс в обратную сторону не всегда удается. В коротких исследованиях, сравнивавших севеламера гидрохлорид и лантана карбонат с солями кальция, не отмечено негативной динамики гистоморфометрических показателей при использовании не содержащих кальций ФСП.

- **Уровень ПТГ менее 100 пг/мл должен служить предостережением против применения солей кальция у пациентов с ХБП.**

Для подавления вторичного гиперпаратиреоза могут использоваться активные препараты витамина D или его аналогов. Как кальцитриол и альфакальцидол, так и «менее кальциемические»

активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол, максакальцитриол и др.) в разной степени увеличивают всасывание кальция и фосфатов. Это обстоятельство может поставить врача перед выбором в пользу одной из групп препаратов или существенной коррекции их доз. В любом случае прием солей кальция и прием активных форм витамина D не должны осуществляться одновременно, например: фосфат-связывающие препараты применяются с пищей, а витамин D – на ночь.

- **Следует избегать применения алюминий-содержащих ФСП и использовать их только при неэффективности терапии или отсутствии других вариантов фосфат-связывающей терапии.**
- **Недопустимо одновременное применение ФСП, содержащих алюминий, и препаратов витамина D.**

Гели алюминия – одна из наиболее эффективных форм фосфат-связывающих препаратов. Однако их широкое применение было ограничено из-за токсичности алюминия, проявляющейся так называемой «диализной» деменцией, нейропатией, микроцитарной анемией и остеомалацией (из-за блокирующего включения алюминия во фронт минерализации остеоида). Алюминиевая интоксикация была широко распространена в 70–80-е года прошлого века, когда из-за несовершенства систем водоочистки основным источником алюминия, поступающего в организм пациента гемодиализа, была вода, используемая для приготовления диализирующего раствора. Применение же гелей алюминия в качестве ФСП имело лишь второстепенное значение.

В настоящее время благодаря высокой степени очистки воды концентрация алюминия в диализирующем растворе минимальна, и проведенные недавно исследования не выявили признаков накопления алюминия (по данным десфералового теста) при использовании в течение года содержащих алюминий ФСП. Однако потенциальный риск токсичности не позволяет рекомендовать назначения пациентам на диализе гелей алюминия, по крайней мере, на длительный срок.

Известны некоторые дополнительные факторы, которые могут способствовать усилению всасывания алюминия в желудочно-кишечном тракте: сахарный диабет, терапия витамином D, чрезмерное поступление цитрата в организм больного. С наименьшим риском развития алюминиевой интоксикации связано применение алюминиевых ФСП при выраженном гиперпаратиреозе (в условиях неконтролируемой гиперфосфатемии), тогда как при низкообменных формах нарушений минерального и костного обмена применение данных препаратов может ухудшить течение костной патологии.

- **У пациентов с ХБП 3–5D целесообразно ограничивать потребление фосфатов с целью коррекции гиперфосфатемии.**

Не существует рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих эффективность диеты со сниженным содержанием фосфатов в отношении достижения «твердых конечных точек» (или хотя бы торможения прогрессирования кальцификации). Тем не менее экспериментальные

и эпидемиологические данные указывают на целесообразность уменьшения поступления фосфатов с продуктами питания для предотвращения гиперфосфатемии (особенно на преддиализных стадиях ХБП). При этом показано, что такое ограничение не ухудшает нутриционный статус пациентов.

- **Для повышения экскреции фосфатов во время гемодиализа необходимо увеличение длительности и кратности процедур диализа.**

В ходе короткого (4 часа) сеанса диализа существенно увеличить удаление фосфатов едва ли возможно. Известно, что фосфаты из «ближних пулов» организма (кровь, межклеточная жидкость) удаляются быстро, но их уровень так же быстро восстанавливается после окончания сеанса из-за перемещения из внутриклеточного пространства. Кроме того, эти вещества имеют склонность к агрегации нескольких молекул, что превращает их в довольно крупные соединения. Поэтому не следует рассчитывать на существенное увеличение удаления фосфатов при использовании более высокопоточных диализаторов или гемодиализации (в сравнении с применяющимися в настоящее время типичными режимами высокоэффективного диализа). Наиболее доказанным способом повышения элиминации фосфатов можно считать увеличение длительности процедуры гемодиализа до 6–8 часов. За это время фосфаты успевают перейти во внутрисосудистый сектор и выводятся через мембрану диализатора. Другим направлением является увеличение кратности процедур, что позволяет чаще выводить фосфаты из внутрисосудистого сектора.

Коррекция уровня кальция

- **У пациентов с ХБП 3–5D следует поддерживать уровень кальция плазмы в нормальном диапазоне (2,15–2,5 ммоль/л), с поправкой на нормы локальной лаборатории.**
- **Не менее 80% пациентов в диализном центре должны иметь уровень кальция ниже 2,6 ммоль/л.**

Большое количество эпидемиологических исследований указывает на границу уровня кальция в крови, после которой начинают расти риски общей и сердечно-сосудистой летальности – это 2,50–2,63 ммоль/л.

Более сложной проблемой является низкий уровень кальция в крови при ХБП. Недостаточно свидетельств об увеличении риска смерти до тех пор, пока концентрация кальция не достигнет 2,1 ммоль/л и менее. Например, по данным анализа DORPS 2008 года, гипокальциемия ассоциируется с повышением риска только при сопутствующей гиперфосфатемии или при сочетании низкого уровня фосфора с умеренной активностью ПЩЖ (ПТГ <300 пг/мл).

Ни одно из исследований не анализировало риски гипокальциемии, возникающей на фоне терапии цинакальцетом, поэтому выводов по этому вопросу сделать пока невозможно.

Анализ уровня кальция в крови пациента с ХБП должен в большей мере быть основан на динамике его изменений и на сочетании этого показателя с

другими биохимическими параметрами (концентрация фосфатов, ПТГ и т. д.), чем на соответствии концентрации кальция конкретному целевому значению.

- **Для лечения пациентов с ХБП 5D рекомендуется использовать диализирующий раствор с концентрацией кальция в диапазоне 1,25–1,5 ммоль/л.**
- **У пациентов с гиперкальциемией следует применять диализирующий раствор с уровнем кальция не более 1,5 ммоль/л на ГД и не более 1,25 ммоль/л на ПД.**

Исследования потоков кальция во время сеанса диализа указывают на то, что при концентрации кальция в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л его баланс нейтрален, что позволяет снизить риск гиперкальциемии. Однако следует учитывать тот факт, что проведение гемодиализа с таким раствором иногда ассоциируется с возникновением аритмий и интрадиализной гемодинамической нестабильностью. Для большинства пациентов оптимальным представляется уровень кальция в ДР – 1,5 ммоль/л, а применение раствора с концентрацией кальция 1,75 ммоль/л оправдано редко, так как во время сеанса гемодиализа с таким ДР развивается существенная гиперкальциемия, что может способствовать смещению в сторону адинамической болезни кости.

Риск гемодинамической нестабильности при проведении перитонеального диализа очень невелик, поэтому для большинства пациентов оптимальной является концентрация кальция в ДР 1,25 ммоль/л. Предостережение же в отношении использования раствора с концентрацией кальция 1,75 ммоль/л при ПД еще более актуально, поскольку в силу не до конца ясных причин адинамическая болезнь кости более распространена среди пациентов перитонеального диализа. Применение ДР с высоким содержанием кальция у больных, получающих ПД, оправдано при выраженном гиперпаратиреозе в сочетании с гипокальциемией, при терапии цинакальцетом и/или терапии бескальциевыми ФСП на фоне гиперпаратиреоза и пониженного или нормального уровня кальция крови.

Коррекция уровня ПТГ

- **Оптимальная концентрация ПТГ на преддиализных стадиях ХБП неизвестна, поэтому у этой категории пациентов при уровне ПТГ, превышающем верхнюю границу нормы, необходимо направить все усилия на коррекцию гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефицита витамина D.**

Повышение уровня паратгормона на ранних стадиях ХБП является компенсаторным механизмом в ответ на уменьшение выведения фосфатов, однако неясно, на каком этапе компенсаторный характер гиперфункции ПЩЖ сменяется патологической секрецией. Кроме того, очевидно, что не в одинаковой ситуации находятся те пациенты, у которых уровень ПТГ пока еще остается нормальным, и те, у кого он уже был повышен и снизился после соответствующего лечения. Важным фактором является и то, что даже на ранних стадиях гиперплазия ткани ПЩЖ может трансформироваться в аденому,

благодаря чему достижение терапевтического результата становится более затруднительным.

Все это не позволяет сформулировать однозначные рекомендации в отношении уровня ПТГ у пациентов на преддиализных стадиях ХБП. Тем не менее следует считать, что прогрессирующее повышение паратгормона является прямым показанием к терапии, направленной на его снижение. Параллельно с задачей подавления избыточной секреции ПТГ следует выявлять все модифицируемые факторы, способствующие развитию ГПТ и проводить их коррекцию.

Кальций. Большое количество исследований подтверждает эффективность поступления кальция в подавлении секреции ПТГ. Однако, хотя и существует известная настороженность в отношении повышения риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом солей кальция, тем не менее достоверных доказательств этого нет, так как рандомизированных клинических исследований на эту тему в популяции додиализных пациентов не проводилось.

Гиперфосфатемия. Только отдельные исследования на додиализной стадии подтверждают возможность добиться понижения уровня ПТГ адекватным контролем уровня фосфатов.

Низкий уровень 25 (ОН) D. На додиализных стадиях только отдельные исследования продемонстрировали возможность восполнением дефицита 25 (ОН) D подавлять активность ПТГ.

Рабочая группа считает ориентировочными для уровня паратгормона на преддиализных стадиях ХБП следующие целевые значения:

ХБП 3	35–70 пг/мл	(3,85–7,7 пмоль/л)
ХБП 4	70–110 пг/мл	(7,7–12,1 пмоль/л)
ХБП 5	70–130 пг/мл	(7,7–14,4 пмоль/л)

- Если после доступной коррекции модифицируемых факторов у преддиализных пациентов ПТГ остается стабильно высоким или повышается, целесообразно начинать терапию кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D.

В отношении использования цинакальцета на преддиализной ХБП выполнено одно РКИ, продемонстрировавшее снижение ПТГ на 43% в сравнении с контрольной группой (критерием включения был уровень ПТГ более 100 пг/мл в III стадии и более 160 пг/мл в IV стадии ХБП). Подавление секреции ПТГ было достигнуто ценой учащения гипокальциемии (<2,1 ммоль/л) у 62% пациентов, увеличения уровня фосфатов. При этом большая доля пациентов в группе цинакальцета лечились одновременно витамином D и получали добавки кальция. В аспекте результатов этого исследования длительное персистирование гиперфосфатемии в сочетании с применением добавок кальция вызывает определенную озабоченность и не позволяет без дополнительных исследований рекомендовать применение цинакальцета на преддиализных стадиях хронической болезни почек.

- Оптимальным уровнем иПТГ при ХБП 5D-стадии, по мнению экспертов, является 130–300 пг/мл, или 14,4–33,0 пмоль/л.

- У пациентов на диализе допустимо поддерживать уровень паратгормона в диапазоне от двух до девяти верхних значений нормы (130–600 пг/мл, или 14,4–66,0 пмоль/л). Каждое существенное увеличение или уменьшение уровня ПТГ должно являться поводом для соответствующего изменения в терапии в целях предотвращения выхода уровня ПТГ за границы целевого диапазона и развития тяжелых изменений.

- В выборе тактики лечения большее значение имеет изменение концентрации ПТГ в динамике.

Целевой диапазон ПТГ в рекомендациях K/DOQI 2003 года был установлен на основании оценки предсказательной способности этого показателя в отношении риска развития остеоидистрофии с низким или высоким обменом кости. Однако наборы для определения ПТГ, использовавшиеся в тот период, в настоящее время уже недоступны. По данным современных исследований, предсказательная ценность значений ПТГ ниже 150 пг/мл составляет 83%, а уровня выше 300 пг/мл – только 62% (38% пациентов с ПТГ выше этого уровня имели низкообменную остеоидистрофию). Результаты же определения ПТГ в диапазоне 150–300 пг/мл вообще не дают пока возможности предсказать характер костной патологии или риск переломов. Только в отдельных современных обсервационных исследованиях авторы показали U-образную зависимость описанных рисков от уровня ПТГ. В большинстве других работ (в том числе в DOPPS 2008 года) точка перелома кривой выявлялась только при превышении уровня 600 пг/мл, а повышение риска при ПТГ менее 100 пг/мл обнаруживалось только в зависимой от времени модели Кокса.

- Уровни ПТГ изменяются не изолированно, а вместе с динамикой других биохимических показателей, соответственно, риски при неблагоприятном сочетании этих изменений могут существенно возрастать.

Наиболее значительные риски выявляются при сочетании высоких уровней кальция и фосфатов с низким значением ПТГ, а наименьшие – при сочетании нормальных значений кальция и фосфатов с высоким значением ПТГ. В исследовании DOPPS 2008 года гиперкальциемия при ПТГ выше 300 пг/мл связана с повышением риска даже при нормальном уровне фосфатов, равно как гипокальциемия при уровне ПТГ менее 300 пг/мл.

Таким образом, следует стремиться избегать крайних значений уровня ПТГ, адекватно интерпретировать тенденции изменения его концентрации, обязательно в сочетании с оценкой динамики уровня кальция и фосфатов.

- При повышенном или повышающемся уровне ПТГ рекомендуется использовать кальцитриол и активаторы рецепторов витамина D, кальцимитетик или комбинацию этих препаратов.
- Первоначальный выбор терапии следует сделать на основании уровней кальция и фосфатов и других характеристик МКН-ХБП.
- Выбор кальций-содержащих или бескальциевых фосфат-связывающих препаратов следует осуществлять таким образом, чтобы терапия

гиперпаратиреоза не повлекла за собой неблагоприятных изменений уровня фосфатов и кальция.

- *При гиперкальциемии дозы кальцитриола или (в меньшей мере) активаторов рецепторов витамина D следует уменьшить или отменить эти препараты.*
- *При гиперфосфатемии целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D.*
- *При гипокальциемии в зависимости от ее выраженности, сопутствующей терапии и клинической симптоматики целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцимитетик.*
- *При снижении ПТГ ниже двукратной верхней границы нормы (150 пг/мл) следует уменьшить дозу кальцитриола, активатора рецепторов витамина D и/или кальцимитетика или отменить эти препараты.*

Не проведено специальных РКИ, оценивающих терапию кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D с точки зрения оценки летальности и таких «конечных точек» терапии, как частота переломов и сердечно-сосудистых осложнений, частота госпитализаций, качество жизни. Сделать же достоверные выводы на основании существующих наблюдательных исследований невозможно.

Авторы рекомендаций KDIGO не обнаружили завершенных исследований, обладающих достаточно высоким качеством, где были бы продемонстрированы позитивное или негативное влияние кальцимитетиков на летальность, сердечно-сосудистые события, госпитализации, переломы или качество жизни.

Также не сделано заключение о значении кальцитриола или активаторов рецепторов витамина D и кальцимитетика в отношении возможного влияния на кальцификацию сосудов.

На основании исследований костных биоптатов можно сделать заключение, что кальцитриол и активаторы рецепторов витамина D улучшают течение фиброзного остеоита и минерализацию кости, а также снижают скорость костного обмена. Впрочем, последнее может привести к развитию адинамической болезни кости.

Для заключения о влиянии кальцимитетика на параметры костной гистоморфометрии пока данных недостаточно.

Убедительно продемонстрирована способность кальцитриола и его аналогов снижать уровень ПТГ и ЩФ, но такая терапия может вызвать повышение уровня кальция и фосфатов.

Цинакальцет снижает уровни ПТГ, кальция, фосфатов, произведение $Ca \times P$ и ЩФ у пациентов с ХБП 5D, однако эффективность его зависит от выраженности гиперпаратиреоза. При иПТГ более 800 пг/мл терапия цинакальцетом достигала результата (снижения иПТГ ниже 300 пг/мл) только в 22% случаев, при иПТГ в диапазоне 500–800 пг/мл – в 60% наблюдений, при иПТГ в диапазоне 300–500 пг/мл – у 81% пациента.

В целом доступные свидетельства в отношении терапии различными препаратами (с учетом мето-

дологического качества проведенных исследований) не позволили авторам рекомендаций отдать предпочтение какому-либо препарату или их комбинации.

Кроме того, подчеркнуто, что включение ФСП в интегрированную терапию является важным компонентом любого подхода к коррекции активности ГПТ, поскольку коррекция дозы ФСП может предотвратить неблагоприятные изменения уровней кальция и фосфатов, вызываемые препаратами для коррекции ГПТ. Кроме того, фосфат-связывающие препараты снижают уровень ПТГ, и опосредованно кальций-содержащие ФСП увеличивают уровень кальция и подавляют секрецию ПТГ через Ca-чувствительные рецепторы и все фосфат-связывающие препараты, в целом снижая уровень фосфатов, подавляют продукцию ПТГ на посттранскрипционном уровне.

При низком уровне ПТГ и в условиях отсутствия гиперкальциемии не рекомендуется полная отмена препаратов активной формы витамина D, поскольку препараты данной группы способствуют формированию костной ткани при адинамической болезни.

Побочные эффекты препаратов для коррекции МКН-ХБП

Гиперкальциемия или ее эпизоды – основные побочные эффекты кальцитриола и альфакальцидола.

Во многих (но не во всех) исследованиях была продемонстрирована меньшая частота гиперкальциемии при использовании новых аналогов витамина D: селективных активаторов рецепторов витамина D.

При терапии кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D уровень кальция крови 2,7 ммоль/л и выше или частые эпизоды гиперкальциемии являются веским основанием для снижения дозы/отмены препарата. Концентрация кальция крови более 2,8 ммоль/л при терапии кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D недопустима. Гиперкальциемии может способствовать диализирующий раствор с высоким содержанием кальция (1,75 ммоль/л).

Тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты терапии кальцимитетиком. До 10% пациентов прекращают прием цинакальцета из-за этих осложнений. Эпизоды гипокальциемии, как правило бессимптомные, также выявляются у большого количества пациентов (в 5% случаев – ниже 1,9 ммоль/л), получающих терапию этим препаратом.

Вмешательства на паратитовидных железах

У пациентов с ХБП 3–5D и тяжелым гиперпаратиреозом при неэффективности его фармакологической коррекции требуется вмешательство на паратитовидных железах.

Не проведено исследований высокого методологического качества, оценивающих влияние паратиреоидэктомии на исходы лечения (летальность, сердечно-сосудистые осложнения, костная морфология, качество жизни) или хотя бы на динамику биохимических маркеров гиперпаратиреоза. Тем не менее крупные эпидемиологические наблюдения и практический опыт демонстрируют

значимое снижение уровня паратгормона, кальция и фосфатов. С успешной паратиреоидэктомией связывают и снижение риска летальности. При этом долгосрочные наблюдения – одно-, двух- и пяти-годовые – демонстрируют стабильность эффекта во многих случаях.

Нет свидетельств того, что тотальная паратиреоидэктомия с реимплантацией ткани на предплечье имеет преимущество перед субтотальной паратиреоидэктомией. Кроме того, эпизодические наблюдения массивного разрастания трансплантационной ткани на предплечье ставят под вопрос подобную тактику.

Для повышения эффективности ПТЭ целесообразно до ее проведения визуализировать железы при помощи сцинтиграфии и УЗИ. Эти методики позволяют при субтотальной ПТЭ обеспечить удаление наиболее активных, а также нетипично расположенных желез и оставить функционирующую ткань с наименьшим риском наличия в ней автономно функционирующих узлов.

На принятие решения о паратиреоидэктомии в реальной клинической практике, безусловно, оказывают влияние не только медицинские, но и экономические причины (доступность современных препаратов для лечения гиперпаратиреоза).

Частым осложнением ПТЭ является развитие синдрома «голодной кости», характеризующегося гипокальциемией в послеоперационном периоде, а также снижением уровня фосфатов и магния за счет активного включения минералов в формирующуюся костную ткань. Поэтому важным компонентом ведения больных после паратиреоидэктомии является контроль уровня электролитов и восполнение их дефицита, в первую очередь кальция. В раннем послеоперационном периоде показано назначение пероральных препаратов кальция в дозе 2–4 г элементарного кальция в сутки, начиная с того момента, когда пациент может глотать. При снижении уровня кальция ниже 1,9 ммоль/л показано внутривенное капельное введение препаратов кальция (при введении в периферические вены безопаснее использовать глюконат кальция). Назначение больших доз неселективных препаратов активной формы витамина D (до 4 мкг/сут и более) может предотвращать развитие постоперационной гипокальциемии и является важным фактором для увеличения поступления кальция через кишечник. Для коррекции гипокальциемии значительная доля препаратов кальция должна назначаться между приемами пищи с целью увеличения его поступления без связывания с фосфатами. Стойкая гипокальциемия может отчасти определяться дефицитом магния, поэтому у некоторых пациентов требуется его дополнительное введение. После коррекции гипокальциемии доза препаратов активной формы витамина D может быть снижена. Даже при очень низких уровнях ПТГ после паратиреоидэктомии не рекомендуется полная отмена препаратов активной формы витамина D, так как его применение является фактором, способствующим формированию кости при динамических состояниях.

Очевидно, что при недостаточном наблюдении

пациентов на преддиализных стадиях ХБП сдерживание развития гиперпаратиреоза обеспечивается не в должной мере. Поэтому не стали неожиданностью данные российского эпидемиологического исследования 2007–2008 гг., продемонстрировавшего большую, чем во многих странах, распространенность вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов на диализе в Российской Федерации.

В этих условиях адекватной реакцией на сложившуюся в нашей стране ситуацию, вероятно, должна стать большая активность в отношении вмешательств на паращитовидных железах (наряду с более ранним началом терапии ГПТ – еще на преддиализных этапах). При этом Рабочая группа считает, что на стадии умеренной выраженности узловой гиперплазии ПЩЖ с изменением одной железы оптимальным вариантом вмешательства для значительной группы пациентов могут быть локальные введения витамина D – непосредственно в зону активных узлов ПЩЖ или (менее предпочтительно) деструкция ткани железы инъекциями этанола под контролем УЗИ с последующей активной консервативной терапией. Применение данного варианта вмешательств должно проводиться опытными специалистами. Локальное введение этанола может осложняться (с частотой около 2%) повреждением возвратного нерва, в связи с чем проведение данного вмешательства противопоказано при наличии признаков повреждения возвратного нерва с противоположной стороны.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Техника оценки кальцификации сердечно-сосудистой системы

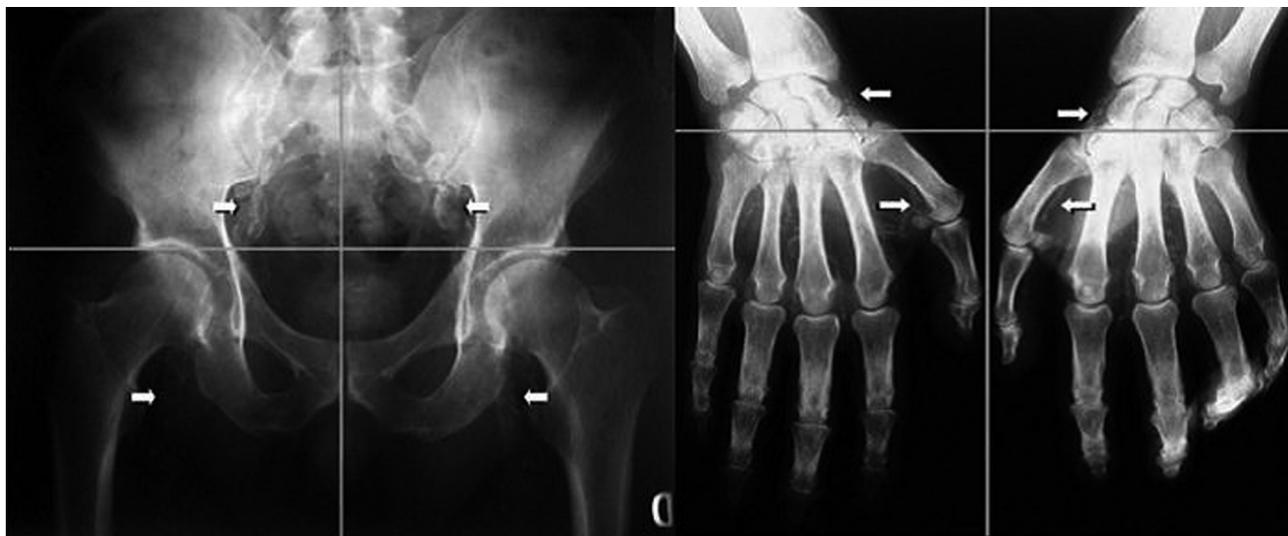


Рис. 1. Простая оценка кальциноза артерий. Степень кальциноза есть сумма наличия (1) и отсутствия (0) кальциноза сосудов в каждой изучаемой области. Тазовая область (1 + 1 + 1 + 1) = 4 и кисти (1 + 1 + 1 + 1) = 4. Общая степень кальциноза 8 баллов

Таблица 1
Полуколичественная шкала оценки степени кальциноза структур сердца

Степень кальциноза	Баллы
Отсутствие кальциноза	0
Начальный кальциноз структур миокарда	0,5
Кальциноз концов створок клапанов или умеренное отложение кальция в фиброзных кольцах, не изменяющих рельеф миокарда	1,0
Кальциноз концов и тел створок или кальциноз на фиброзных кольцах с захватом до половины фиброзного кольца	2,0
Кальциноз створок с переходом на фиброзное кольцо или кальциноз фиброзного кольца с переходом на створки	3,0
Все вышеуказанное, с формированием гемодинамически значимого порока	4,0
При наличии кальциноза двух клапанов их показатели суммируются.	

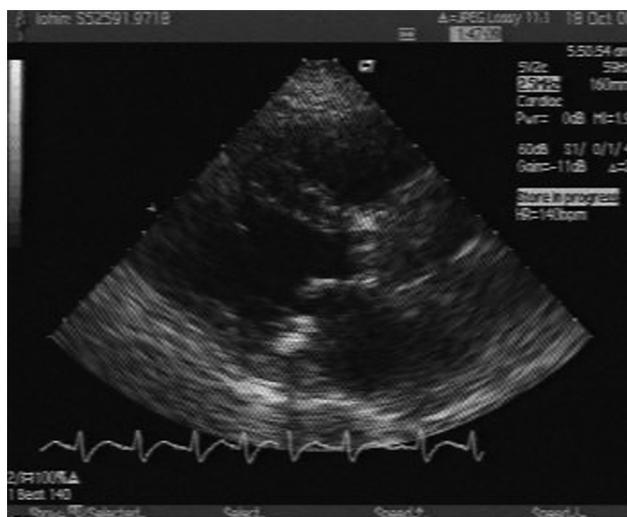
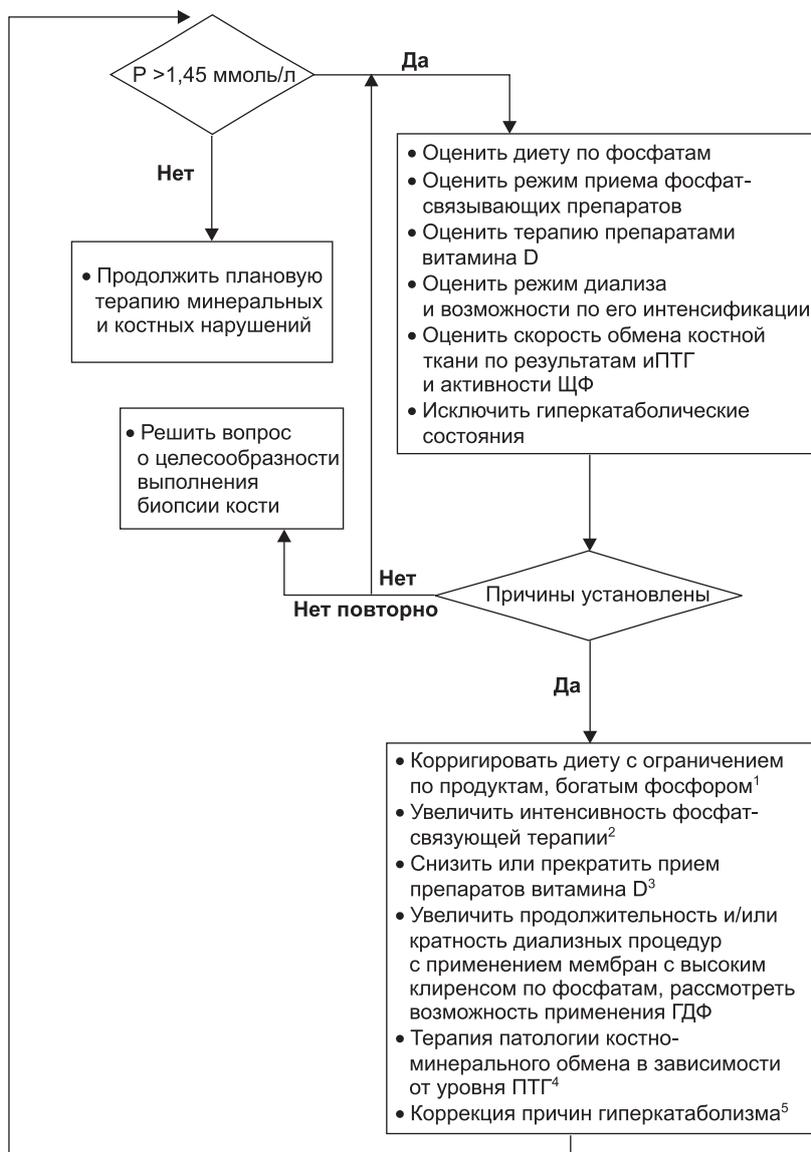


Рис. 2. Пример: определение кальциноза сердца у больного на программном диализе. Сформировались гемодинамически значимые пороки сердца. Видны отложения кальция в митральном (горизонтальные) и аортальном (вертикальные) клапане. Митральный клапан – 4 балла, аортальный клапан – 4 балла, итого – 8 баллов

АЛГОРИТМЫ

А1. Коррекция гиперфосфатемии



А2. Коррекция гиперфосфатемии (комментарии к схеме)

1. Корректировать диету с ограничением по продуктам, богатым фосфором

- Предпочтительно выполнение коррекции по результатам оценки пищевых дневников с помощью программного обеспечения или пищевых таблиц. При этом суточное потребление фосфора не должно превышать 800 мг/сут.

2. Увеличить интенсивность фосфат-связывающей терапии

- Пациентам с гиперфосфатемией, не получающим ФСП, с уровнем кальция сыворотки крови ниже 2,5 ммоль/л должны быть назначены кальциевые ФСП в дозе до 1,5 г элементарного кальция в сутки, при суммарном потреблении до 2 г элементарного кальция в сутки.
- Пациентам с гиперфосфатемией, не получающим ФСП и уровнем кальция сыворотки крови выше 2,6 ммоль/л, назначение кальциевых ФСП противопоказано.
- Пациентам с гиперфосфатемией, получающим ФСП, с уровнем кальция сыворотки крови выше 2,6 ммоль/л доза кальциевых ФСП должна быть снижена или они должны быть отменены.
- Если при назначении кальциевых ФСП в дозе 1,5 г элементарного кальция в сутки не удастся достигнуть необходимого эффекта, дальнейшее увеличение интенсивности терапии возможно за счет добавления бескальциевых ФСП.

3. Снизить дозу или прекратить прием препаратов витамина D.

- В связи с большим количеством плейотропных эффектов витамина D предпочтительно при возможности продолжение его приема в минимальных дозах (0,25 мкг/через день), однако, если по данным анализов в динамике на фоне назначения препарата витамина D отмечается значимое

нарастание уровня фосфатов, данный препарат должен быть отменен.

4. *Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от уровня ПТГ.*

1. См. алгоритм «Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам иПТГ».

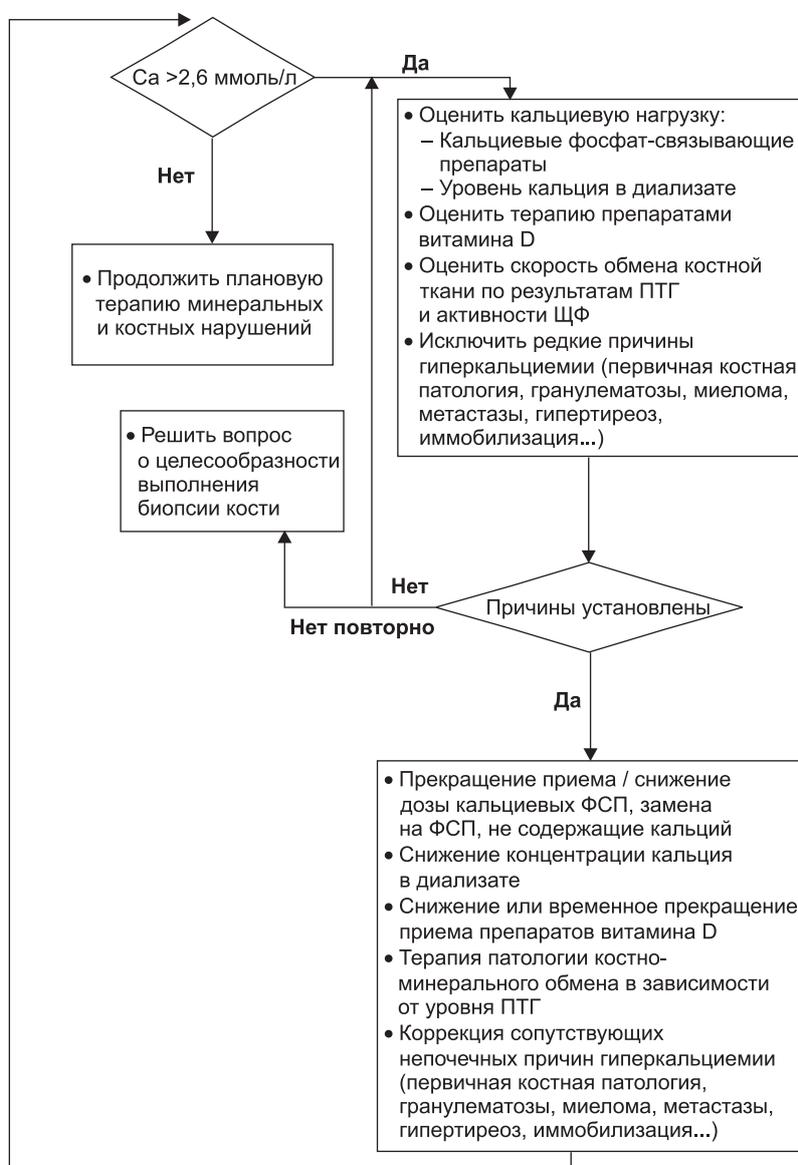
5. *Коррекция причин гиперкатаболизма.*

1. Лечение и профилактика ЖКК.
2. Коррекция выраженного метаболического ацидоза с помощью увеличения бикарбоната диализирующего раствора и/или назначения щелочной минеральной воды.
2. Коррекция выраженной белково-энергетической недостаточности (БЭН).
3. Лечение инфекций, лихорадочных состояний, ожогов, неопластических заболеваний.

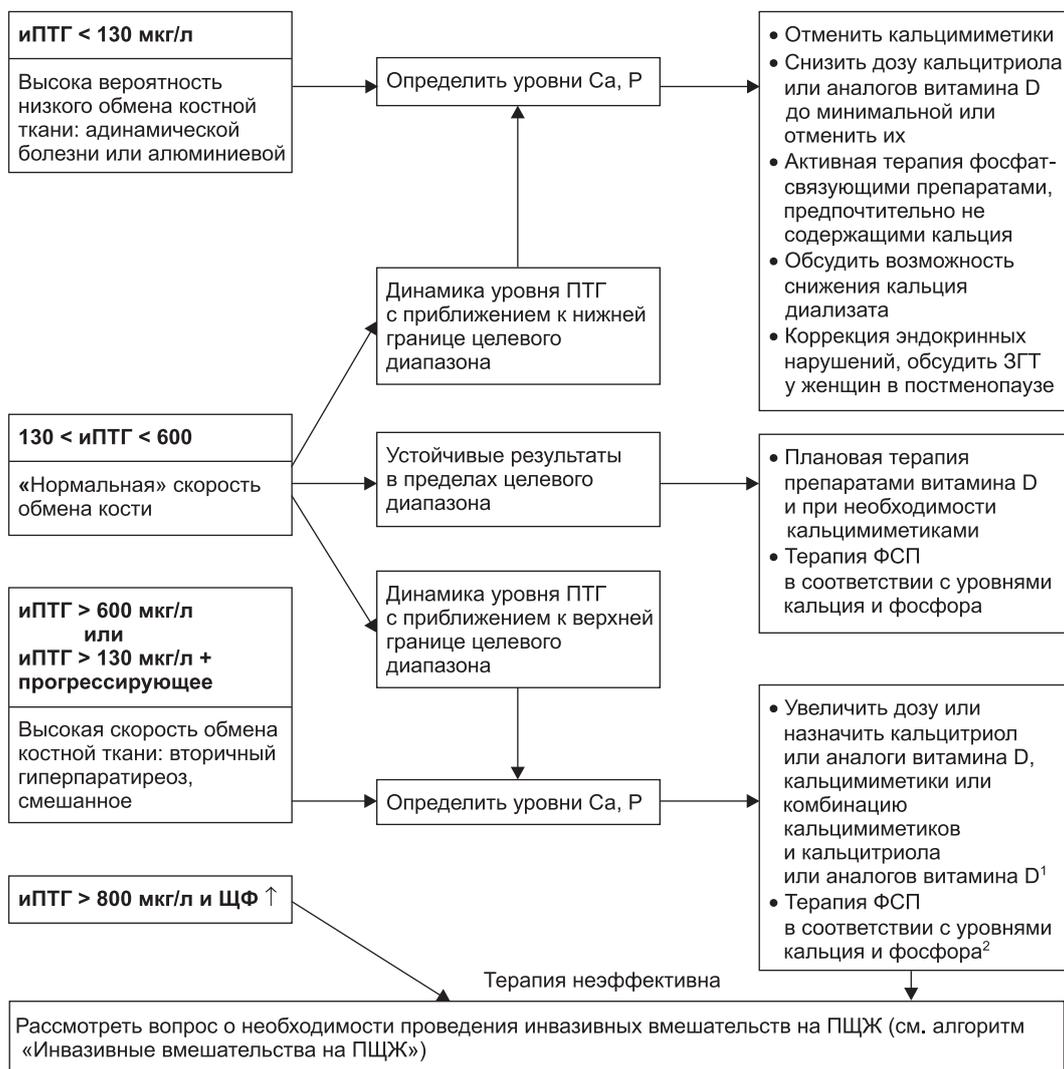
А3. Коррекция гиперкальциемии

А4. Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам иПТГ

А5. Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам иПТГ (комментарии к схеме)



1. Увеличить дозу или назначить кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D, кальцимитетики или



комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола или активаторы рецепторов витамина D.

- Препаратами первой линии терапии вторичного гиперпаратиреоза являются препараты альфа-гидроксилированной формы витамина D₃, (альфакальцидол, кальцитриол). Терапия препаратами данной группы эффективна в отношении угнетения ПТГ как при ежедневном пероральном, так при интермитирующем пероральном и внутривенном вариантах введения.
- Применение внутривенного введения препаратов данной группы обосновано при терапии умеренного или выраженного вторичного гиперпаратиреоза при отсутствии достаточного эффекта от пероральных форм, а также при сомнительной комплаентности пациента в приеме пероральных форм.
- Применение препаратов активной формы витамина D противопоказано при гиперкальциемии.
- Не рекомендуется применение препаратов активной формы витамина D при умеренной или выраженной гиперфосфатемии, если назначение данных препаратов приводит к ее усугублению.
- Применение селективных активаторов рецепторов витамина D (парикальцитол) сопряжено с существенно меньшим риском развития гиперкальциемических и гиперфосфатемических осложнений, в связи с чем они могут применяться в больших дозах. Селективные активаторы рецепторов к витамину D более эффективны в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза в сравнении с альфакальцидолом и кальцитриолом.
- Применение кальцимитетиков (цинакальцета) приводит к значимому снижению уровней ПТГ, кальция и фосфатов

сыворотки крови у пациентов с ХБП 5D. Цинакалцет в сочетании с препаратами витамина D значительно более эффективен в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза и минеральных нарушений, связанных с ним, в сравнении с изолированным приемом препаратов витамина D. Применение цинакалцета связано с большей частотой развития тошноты и рвоты.

2. *Терапия ФСП в соответствии с уровнями кальция и фосфора*

См. алгоритм «Коррекция гиперфосфатемии»

А6. Инвазивные вмешательства на ПЩЖ

