

ОСНОВНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

В. А. Корниенко, А. С. Утин

Кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии ВолгГМУ

В течение последних десятилетий во всем мире значительно увеличилось количество пациентов, получающих заместительную терапию функции почек, и тенденция к увеличению их количества сохраняется. С другой стороны, в связи с улучшением качества диализной помощи так же увеличивается длительность жизни пациентов на диализе. В связи с этим увеличивается значимость коррекции поздних осложнений хронической болезни почек (ХБП), одними из которых является почечная остеодистрофия (ПОД). Почечная остеодистрофия представляет собой типичное и частое осложнение ХБП. Хотя спектр почечной остеодистрофии широк, *вторичный гиперпаратиреоз* (ВГПТ) остается ее наиболее частой гистологической картиной.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) частое, а иногда и инвалидизирующее осложнение уремии, которое характеризуется значительным увеличением скорости обменных процессов в костной ткани, приводящим к нарушению ее структуры, что приводит к снижению устойчивости к нагрузкам преимущественно трабекулярной кости. Хроническая природа уремии обуславливает высокую вероятность развития ВГПТ, встречающегося у большинства диализных пациентов независимо от метода лечения, а также у значительной части додиализных пациентов с ХПН. ВГПТ также сопутствует и трансплантации, хотя редко развивается *de novo* после успешной пересадки. Длительная повышенная активность паращитовидных желез (ПЩЖ) и их гиперплазия, как результат предшествующего лечения диализом, часто ведет к значительной заболеваемости после успешной трансплантации [3].

ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

ВГПТ развивается на ранних стадиях прогрессирующей почечной недостаточности. Когда почки перестают функционировать, слаженная регуляция обмена кальция и фосфора нарушается. В связи с постепенным снижением

почечной функции организм больного с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) может достичь частичной компенсации. Однако процесс компенсации запускает порочный круг, часто ведущий к почечной остеодистрофии [4].

В патогенезе ВГПТ можно выделить несколько патогенетических звеньев (см. рис.):

- ретенцию фосфора;
- уменьшение экстрацеллюлярной концентрации ионизированного кальция;
- потерю нормальной супрессии кальция на паратиреоидный гормон (ПТГ);
- уменьшение синтеза и активности кальцитриола;
- развитие резистентности к ПТГ;
- метаболический ацидоз [2].

Прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов при ХПН вызывает нарушение всех звеньев регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В результате потери фильтрационного заряда фосфора возникает гиперфосфатемия, сопровождающаяся реципрокным снижением ионизированного Ca^{2+} в плазме. Гиперфосфатемия и гипокальциемия непосредственно стимулируют синтез ПТГ паращитовидными железами (ПЩЖ). Са воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в ПЩЖ, количество и чувствительность которых

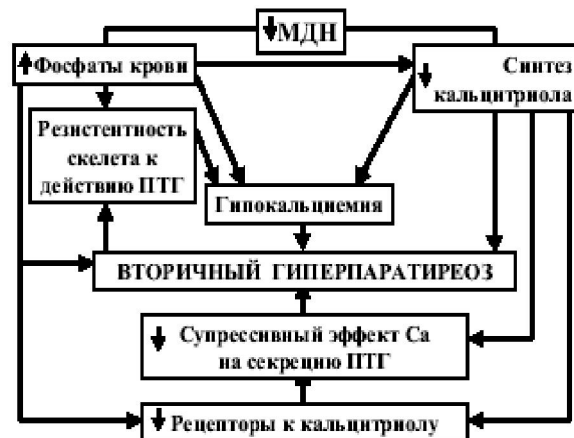


Рис. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН

уменьшаются. С прогрессирующей потерей почечной функции возникает дефицит кальцитриола (КТ) активного метаболита витамина D₃ (1,25(OH)₂D₃), синтезируемого в почках, и уменьшается число рецепторов к КТ в ПЩЖ. В результате данных процессов ослабевает супрессивный эффект КТ на синтез и секрецию ПТГ, возникает резистентность скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Нарушения Са-Р гомеостаза и связанные с этим нарушения функции ПЩЖ обуславливают характерное изменение костей, так называемую ренальную остеодистрофию, и многочисленные осложнения уремии. Это обстоятельство позволяет считать ПТГ универсальным уремическим токсином [1].

КОГДА НАЧИНАТЬ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ВГПТ?

Обследование с целью выявления развивающегося ВГПТ следует проводить пациентам с ХПН при:

- гиперфосфатемии (уровень фосфора > 1,7 ммоль/л, даже при нормальном уровне кальция);
- гипокальциемии ($Ca_{общ} < 2$ ммоль/л и $Ca^{2+} < 0,9$ ммоль/л);
- терминальной стадии ХПН.

ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Методом выбора при оценке уровня ПТГ у пациентов с ХПН является определение интактного (1—84) ПТГ путем радиоиммунологического анализа (РИА) или иммунохимического анализа (методом флюоресцирующих антител-МФА). Оба метода дают сходные результаты, но МФА выполняется быстрее и не требует применения радиоактивных материалов. При почечной недостаточности в сыворотке накапливаются карбоксиконцевые фрагменты ПТГ, и определяемый уровень ПТГ оказывается искусственно завышенным, поэтому более достоверным является определение интак-

тного ПТГ по двум фрагментам молекулы. В норме у здоровых людей уровень ПТГ равен 8—76 пг/мл (нг/л).

Эмпирически доказано, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХПН содержание ПТГ у них должно быть в 2—3 раза выше, чем у здоровых, и составляет 120—200 пг/мл. Однако оптимальная нижняя граница уровня ПТГ при ХПН неизвестна (табл.).

При превышении ПТГ значения 200 пг/мл пациенту с ХПН ставится диагноз ВГПТ и назначается лечение.

Однако следует отметить, что уровень ПТГ не всегда четко коррелирует с имеющимися костными изменениями. Уровень ПТГ от 65 до 450 пг/мл не является предиктором степени активности подлежащего костного обмена, которую точно отражают инвазивные методы диагностики. Гистологическое исследование кости до сих пор остается «золотым стандартом» для диагностики ренальной остеодистрофии. При ГПТ образование и разрушение кости ускорены. Как следствие, увеличено число остеобластов и остеокластов. Другая характерная черта — усиленный фиброз костного мозга. Увеличено количество неминерализованного остеоида. Ускорена скорость костеобразования. Отложения алюминия обычно незначительны (< 30 % поверхности трабекул) [4, 5].

Если выполнение инвазивного исследования затруднительно, то в диагностике нарушений костного обмена радиоиммунным методом определяют костный изоэнзим щелочной фосфатазы (кЩФ). При значении кЩФ > 27 ед/л прогностическая ценность повышения ПТГ 200 пг/мл в диагностике высокообменной костной патологии (характерной для ВГПТ) возрастает с 84 % до 94 %. Снижение уровней кЩФ < 27 ед/л и ПТГ < 150 пг/мл является хорошим маркером подлежащей динамической болезни кости с чувствительностью 78,1 % и 80,6 % и специфичностью 86,4 % и 76,2 % соответственно.

Таблица

Предполагаемый «нормальный» уровень ПТГ для разных стадий ХПН

Скорость клубочковой фильтрации	Паратиреоидный гормон
> 50 мл/мин	Нормальные значения
20—50 мл/мин	Повышение в 1,0—1,5 раза
< 20 мл/мин	Повышение в 1,5—2,0 раза
Диализная стадия ХПН	Повышение в 2,0—3,0 раза

Диагностическая ценность повышенного уровня ПТГ снижается при обнаружении алюминиевой перегрузки (50 мг/л), т. к. в данном случае повышение ПТГ является компенсаторным. У пациентов с уровнем алюминия плазмы > 50 мг/л и уровнем ПТГ > 650 пг/мл не развивается алюминий-индуцированная костная болезнь. У пациентов с такой же перегрузкой алюминием, но ПТГ < 650 пг/мл, появляются симптомы адинамической болезни кости в результате ингибирования алюминием костного метаболизма, симптомы которого наиболее ярко выражены у больных с уровнем ПТГ < 150 пг/мл (алюминий плазмы оценивается после инфузии 5 мг/кг веса десферриоксамина). Нормальный уровень алюминия плазмы для пациентов, находящихся на диализной терапии, составляет < 20—30 мг/л.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА

Цель терапии — поддержать до начала диализа уровень фосфора сыворотки в пределах 4,5—6 мг % (1 мг % фосфора — 0,32 ммоль/л фосфата). Коррекция гиперфосфатемии включает гипофосфатную диету. При СКФ ниже 50 мл/мин содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800—1000 мг.

К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся:

- 1) молоко и его производные: все виды сыров, йогурты, пудинги, сливки, заварной, сливочный кремы, мороженое и др.;
- 2) овощи: бобы, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси;
- 3) белковые продукты: яйца, печень, ливер, лососевые рыбы, сардины, тунец;
- 4) хлебные и крупяные изделия: кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли, хлеб с отрубями;
- 5) напитки: пиво, кола;
- 6) другие: шоколад, орехи.

При дальнейшем снижении СКФ ограничение приема фосфора становится менее эффективным, и тогда с целью снижения всасывания фосфора в кишечнике назначают фосфатсвязывающие препараты (ФСП) при содержании фосфора в пище ниже 1 г/сут. В связи с тем, что пациенты, получающие терапию диализом, должны потреблять достаточное количество

белка, применение у них строгой гипофосфатной диеты затруднительно. У таких больных возрастает потребность в ФСП, что приводит к частому возникновению гиперкальциемии. К ФСП относятся антацидные средства, содержащие гидроокись алюминия (15—30 мл или 1—3 капсулы внутрь во время еды). Побочными эффектами препаратов алюминия являются тошнота и запоры, а продолжительное их применение при ХПН приводит к накоплению в организме ионов алюминия. Повышение содержания в тканях алюминия вызывает остеомалацию и, вероятно, служит причиной энцефалопатии. Применение ФСП, содержащих алюминий, должно быть сведено к минимуму.

Эти проблемы не возникают при использовании карбоната и ацетата кальция, связывающих фосфор. Препараты кальция не применяют при содержании фосфора в сыворотке ниже 6 мг%. Большинство пациентов, особенно при лечении кальцитриолом, не переносят дозы ФСП, содержащие больше 2,5 г элементарного кальция (карбонат кальция содержит 40 % элементарного кальция, ацетат кальция — 25 %, лактат — 12 % и глюконат — 8 %).

Карбонат кальция назначают в начальной дозе 0,5—1,0 г элементарного кальция внутрь 3 раза в сутки во время еды. Дозу можно увеличивать каждые 2—4 недели под контролем уровня фосфора до оптимальной дозы — 6,0 г/сут (максимальная доза — 9,0 г/сут).

Не следует применять цитрат кальция и другие препараты, в состав которых входит цитрат, так как они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике.

Наибольший интерес вызывает полимерный ФСП — «Renagel», не содержащий кальция и алюминия и способствующий эффективному снижению фосфора плазмы без риска развития гиперкальциемии или алюминиевой токсичности. Кроме фосфатснижающего действия, «Renagel» снижает холестерин липидов низкой плотности.

Повышение эффективности диализной терапии (исключение феномена рециркуляции, неадекватного кровотока, индивидуальный подбор диализного времени, возможно, удлинение времени диализных сеансов или увеличение их частоты) может способствовать устранению гиперфосфатемии. Для коррекции гиперкальциемии и связанных с ней осложнений (метаста-

тическая кальцификация, нарушение диастолической функции сердца и др.) рекомендуется использовать диализат с концентрацией кальция 1,25–1,5 ммоль/л.

ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫМ ВИТАМИНОМ D

Показаниями к назначению кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – активный метаболит витамина D) являются:

- неэффективность коррекции гипокальциемии приемом кальцийсодержащих ФСП и повышенным содержанием кальция в диализате;
- повышение уровня ПТГ более 200 пг/мл;
- повышенные показатели специфической щелочной фосфатазы и остеокальцина при уровне ПТГ от 120 до 200 пг/мл (свидетельство возросшей скорости ремоделирования кости);
- персистирующая гипокальциемия при эффективной коррекции гиперфосфатемии.

Противопоказаниями к назначению кальцитриола являются:

- гиперфосфатемия (во избежание метастатической кальцификации кальцитриол назначается только при уровне фосфатов плазмы менее 1,9 ммоль/л);
- гиперкальциемия (при применении кальцийсодержащих ФСП следует временно перейти на использование солей алюминия до снижения уровня $\text{Ca}_{\text{общ}} < 2,5$ ммоль/л и произведения $\text{Ca} \cdot \text{PO}_4 < 6,0$);
- уровень ПТГ < 120 пг/мл.

По поводу наиболее эффективного пути введения идут дебаты. Достоверность данных, полученных в нескольких исследованиях [6, 7], показывает, что пациенты с интактным ПТГ до 450–550 пг/мл могут выиграть от оральных болюсов КТ, при условии недельных доз 6–8 мкг/нед. При больших концентрациях ПТГ эффективен только в/в КТ, хотя используемые при этом дозы меньше, чем применяемые при самых эффективных пероральных режимах [8].

Независимо от пути введения основная цель лечения КТ – получить достаточно большое снижение ПТГ для ослабления или даже нормализации костной структуры. Уровень ПТГ между 100–200 пг/мл соответствует примерно «нормальной уремической кости» или очень легкому гиперпаратиреозу (ГПТ) [10]. Поэтому можно принять этот уровень за «нормальный уремический уровень ПТГ» (при таких значениях не находят костных проявле-

ний ГПТ). Этот уровень должен рассматриваться как конечная точка лечения КЛ (при этом нужно остерегаться чрезмерного использования КЛ, так как костный ГПТ может перейти в адинамическую (апластическую) костную болезнь (АКБ) при ПТГ < 100 пг/мл!).

После того как ГПТ излечен, можно постепенно снизить в/в дозу до минимальной, необходимой для поддержания «нормального уремического уровня ПТГ».

ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВНУТРИВЕННОГО КАЛЬЦИТРИОЛА

Конференция по выработке единой политики по этому вопросу, проведенная в рамках Ежегодного Съезда Американского Нефрологического Общества (1994) пришла к соглашению о том, что наиболее важным параметром в определении начальной дозы КТ является тяжесть ГПТ.

Легкий ГПТ

Принято, что эта группа включает главным образом асимптомных лиц с ПТГ между 200–600 пг/мл. Начальная доза КЛ должна быть 0,5–1,0 мкг/диализ. После значительного снижения ПТГ поддерживающая доза составляет для многих пациентов 0,5 мкг/диализ. При этом не наблюдается роста ПТГ и его чрезмерной супрессии [12].

Среднетяжелый ГПТ

Определяется как ПТГ 600–1200 пг/мл. Рекомендуется начать терапию с 2–4 мкг/диализ. Имеющиеся данные показывают, что такая доза контролирует ГПТ у большинства таких пациентов [8].

Крайне тяжелый ГПТ

При ПТГ > 1200 пг/мл контроль ГПТ труден. Похоже, что на этой стадии выраженная диффузная гиперплазия (ДГ) может стать узловой с меньшим числом рецепторов витамина D (РВД) [11].

Такие пациенты могут ответить на в/в КЛ при условии контроля гиперфосфатемии (не > 2,1 ммоль/л) и использования соответствующих доз. Для пациентов с ПТГ 1200–1600 пг/мл рекомендуется начинать с 4 мкг/диализ, если ПТГ > 1600 пг/мл, 6 мкг может быть начальной дозой. Каждые 1–2 недели проверяется ПТГ плазмы, и если он не изменяется или возрастает, доза увеличивается на 2 мкг/диализ. Когда ПТГ имеет тенденцию к снижению, доза поддерживается, и при

снижении ПТГ на 25–30% доза снижается. После этого доза снижается постепенно. Лечение временно прекращают при $\text{Ca}^{2+} > 3$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-} > 5,6$, $\text{PO}_4^{3-} > 2,6$ ммоль/л. При достижении адекватной дозы наблюдается резкое снижение ПТГ (< 300 пг/мл). После этого поддерживающая доза составляет в среднем 1,2 мкг/диализ [9].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ КАЛЬЦИТРИОЛОМ

Наиболее часто при лечении кальцитриолом развиваются:

- гиперкальциемия;
- гиперфосфатемия;
- повышение произведения $\text{Ca} \times \text{PO}_4 > 6,0$ с угрозой метастатической кальцификации.

При индивидуальной непереносимости препарата возможны:

- аллергические реакции;
- желудочно-кишечные расстройства (особенно часто – при использовании капсулированных препаратов типа «Альфа Д3-Тева»). В таком случае лучше переносится жидкая форма альфакальцидола – «Оксидевит».

При проведении болюсной терапии кальцитриолом или альфакальцидолом часто развиваются симптомы диспепсии, мышечно-суставные боли, иногда столь выраженные, что требуют отмены препарата.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Профилактика ВГПТ

- Мониторинг плазменных уровней кальция, фосфора, костного изоэнзима щелочной фосфатазы (1 раз в месяц), ПТГ (1 раз в 6 месяцев), если возможно, алюминия и $25(\text{OH})\text{D}_3$.

- При уровне $25(\text{OH})\text{D}_3 < 50$ нмоль/л назначить холекальциферол 1000 ЕД/день.

- При повышенном уровне кальция и/или фосфора назначить 0,5–1,5 г карбоната кальция во время каждого приема пищи.

- При уровне ПТГ = 120–190 пг/мл, повышенном уровне ЩФ и нормальных уровнях кальция и фосфора – рекомендовать прием кальцитриола в дозе 0,25 мкг через день.

Лечение ВГПТ (уровень ПТГ > 200 пг/мл)

- При повышенном фосфоре плазмы назначить гипофосфатную диету, ФСП (карбонат или ацетат кальция), увеличить эффективность

диализа (увеличить скорость кровотока, время и/или количество сеансов диализа). Активные метаболиты витамина D противопоказаны при повышенном фосфоре плазмы.

- При гиперкальциемии – снизить концентрацию кальция в диализате, уменьшить дозу или отменить кальцийсодержащие ФСП и активные метаболиты витамина D.

- После нормализации уровней кальция и фосфора плазмы назначить активные метаболиты витамина D в дозе 1,5–3 мкг в неделю, разбив дозу на 2–3 приема (под контролем уровней кальция и фосфора плазмы 1 раз в 2 недели; ПТГ – 1 раз в 3 месяца).

- При достижении уровня ПТГ 200 пг/мл и ниже, основываясь на клинических и биохимических данных, принять решение о необходимости назначения профилактической дозы кальцитриола – 0,25 мкг 1 раз в неделю в течение длительного времени.

- При отсутствии снижения ПТГ и/или развитии стойкой гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии выполнить ультразвуковое исследование ПЩЖ (при увеличении объема хотя бы одной из ПЩЖ до 0,5 см³ или ее диаметра до 1 см резко снижается эффективность терапии кальцитриолом в связи с потерей к нему чувствительности ПЩЖ). Решить вопрос о необходимости паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Показания к паратиреоидэктомии:

- резистентная к терапии гиперкальциемия;

- прогрессирующая костная патология (сильные боли в костях, патологические переломы), подтвержденная рентгенологически и гистологически;

- мучительный зуд, не уступающий диализной и медикаментозной терапии;

- прогрессирующая эктопическая кальцификация или кальцифилаксия (ишемические некрозы кожи или мягких тканей, вызванные кальцификацией сосудов), обычно сопровождающиеся гиперфосфатемией, рефрактерной к ФСП;

- симптоматическая проксимальная миопатия, необъяснимая другими причинами.

У большинства пациентов со ВГПТ, нуждающихся в ПТЭ, уровень ПТГ обычно превышает 1000 пг/мл, но перечисленные симптомы встречаются также при адинамической костной болезни и при низкообменной патологии, индуцированной алюминием (в результате применения

алюминийсодержащий ФСП или недостаточно очищенной воды для диализных аппаратов).

После ПТЭ уровень ПТГ рекомендуется поддерживать на цифрах 100–200 пг/мл для профилактики адинамической костной болезни

и алюминийиндуцированной остеомалации, к развитию которых предрасполагает ПТЭ.

В 6–14 % после ПТЭ возникают рецидивы ВГПТ. Повторная операция имеет меньше шансов на успех и больший риск осложнений [1].

Литература

1. Волгина Г. В. // Нефрология и диализ. — 2004. — № 6, 2. — С. 116—124.
2. Cunningham J. Parathyroid pathophysiology in uremia. *Neprol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl 3]: 106—111.
3. Canella G et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1994; 46: 1124—1132.
4. Fernandez E and Llach F. Guidelines for dosing of intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Neprol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl 3]: 96—102.
5. Fukuda N et al. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436—1443.
6. Kaye M. Bone disease. In Daugirdas J T and Ing T S, eds, *Handbook of dialysis* (2nd ed.). Boston/New York/Toronto/London, Little, Brown and Company, 1994: 503—521.
7. Mijares-Perez R et al. Treatment of severe secondary hyperparathyroidism with administration of calcium carbonate, intermittent high oral doses of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and dialysate with 3 mEq/L calcium concentration. *Am J of Nephrol* 1993; 13: 149—154.
8. Osteo Dynamics Manual. Abbott Renal Care Home Page. Internet. <http://ns.gamewood.net/abbott/manual/intro.htm>.
9. Silver J., Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol* 2002; 283: 367—376.
10. Sprague SM et al. Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* XIX, 6: 532—539.
11. Torres A et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434—1442.
12. Tsukamoto Y et al. The 'Oral 1,25 dihydroxyvitamin D3 pulse therapy' on hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1991; 58: 288—294.

