

*Н.В. Карлович¹, К.С. Комиссаров²,
В.Н. Громыко³, Т.В. Мохорт¹, В.С. Пилотович³*

Почечная остеодистрофия: современные подходы к диагностике и лечению

*Белорусский государственный медицинский университет¹,
4-я городская клиническая больница г.Минска²,
Белорусская медицинская академия последипломного образования³*

Почечная остеодистрофия (ПОД) представляет собой целый спектр костных нарушений, которые развиваются у больных с хронической болезнью почек и остаются одним из основных долговременных осложнений заместительной почечной терапии. Наиболее часто в основе ПОД лежит вторичный гиперпаратиреоз. Оценка ПОД на начальном этапе должна включать определение уровней паратгормона, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, бикарбонатов и определение степени кальцификации мягких тканей. На сегодняшний день основными этапами профилактики и лечения почечной остеодистрофии являются коррекция гиперфосфатемии, лечение препаратами витамина Д и паратиреоидэктомия.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечная остеодистрофия, паратгормон, гиперпаратиреоз, лечение препаратами витамина Д, паратиреоидэктомия.

Методы почечно-заместительной терапии были впервые предложены в 60-е годы XX века и с тех пор успешно применяются для коррекции терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). С течением времени технологии заместительной почечной терапии непрерывно совершенствуются, становясь все более качественными и доступными.

Почечная остеодистрофия (ПОД) представляет собой целый спектр костных нарушений, которые развиваются у больных с ХБП и остаются одним из основных долговременных осложнений заместительной почечной терапии. Хотя спектр ПОД достаточно широк, наиболее часто в ее основе лежит вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ).

1. Патогенез ПОД

При снижении функции почек нарушается слаженная регуляция фосфорно-кальциевого обмена, развивается вторичный гиперпаратиреоз. Ключевыми патогенетическими факторами формирования ВГПТ и ПОД как основного его проявления, являются:

- нарушение синтеза и действия кальцитриола (КЛ);
- задержка фосфата;
- снижение (или угроза снижения) концентрации кальция во внеклеточной жидкости;
- патологический ответ паращитовидных желез на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости;
- нарушение действия паратгормона (ПТГ) [23]

Уменьшение почечного синтеза КЛ происходит уже на начальной стадии почечной недостаточности. Причины этого – снижение активности 1 α -гидроксилазы проксимальных канальцев почек, а также гиперфосфатемия. Снижение уровня КЛ приводит к повышению концентрации ПТГ, это происходит уже при клиренсе креатинина 60 мл/мин. Уменьшается число рецепторов к КЛ в паращитовидных железах. В результате ослабевает супрессивный эффект КЛ на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность скелета к его кальциемическому действию, что усиливает гиперсекрецию ПТГ. Дефицит КЛ уменьшает всасывание кальция (Ca) в кишечнике, ведет к гипокальциемии, которая дополнительно стимулирует выработку ПТГ. Повышенная продукция ПТГ в ответ на системную гипокальциемию опосредуется рецепторами Ca. При развитии ВГПТ экспрессия рецепторов Ca снижается, также происходит снижение экспрессии рецепторов витамина Д, что дополнительно снижает возможность Ca и КЛ регулировать секрецию ПТГ [1, 19, 26].

У большинства пациентов с терминальной стадией ХБП развивается гиперфосфатемия, поскольку поступление фосфатов с пищей превышает возможности их элиминации во время диализа, традиционно проводимого 3 раза в неделю. Неадекватно леченная гиперфосфатемия играет важнейшую роль в прогрессировании ХБП, развитии ВГПТ и ПОД:

- непосредственно стимулирует синтез ПТГ паращитовидными железами;
- приводит к реципрокному снижению ионов кальция в крови, что усиливает имеющуюся гипокальциемию;
- ингибирует синтез кальцитриола;
- вызывает развитие резистентности рецепторов кальцитриола к его действию;
- приводит к снижению числа рецепторов Ca, посредством которых Ca может стимулировать синтез кальцитриола в почках;
- ингибирует 1 α -гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина Д [3, 16].

Кроме того, гиперфосфатемия является независимым фактором, увеличивающим смертность диализных пациентов. Механизм увеличения смертности точно не установлен, вероятно, это происходит в результате усиления кардиоваскулярной кальцификации [16, 18].

Поскольку ПТГ воздействует на клеточную сигнальную систему, присутствующую практически во всех клетках и тканях организма, то, помимо известных нарушений кальциево-фосфорного метаболизма, через Ca-зависимые механизмы этот гормон оказывает влияние на функции многих органов и систем, вызывая при уремии плеiotропную органную дисфункцию. ВГПТ способствует, помимо развития ПОД, формированию уремической кардиомиопатии, кальцификации миокарда, клапанов сердца и проводящей системы, внескелетной кальцификации, артериальной гипертензии, атеросклероза, васкулопатии, энцефалопатии, влияет практически на все клетки гемопоэза, нарушение секреции инсулина. Все эти

нарушения практически не реагируют на диализную терапию, но неразрывно связаны, по крайней мере частично, с гиперсекрецией ПТГ [1].

При длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе развивается гиперплазия паращитовидных желез с формированием автономно функционирующих аденом паращитовидных желез – это состояние называется третичным гиперпаратиреозом.

2. Формы ПОД

Золотым стандартом диагностики ПОД на сегодняшний день является гистоморфометрия биоптата гребня подвздошной кости. Результаты биопсии кости легли в основу всех классификаций ПОД, оценки степени ее тяжести, а также присутствия и количества депозитов алюминия и стронция в кости [8, 27, 30]. Стандартизованная номенклатура оценки результатов костной биопсии была предложена American Society for Bone and Mineral Research [17]. Для оценки варианта ПОД по данным костной биопсии в настоящее время используется классификация TMV: T – turnover (обмен), M – mineralization (минерализация), V – volume (объем), представленная в таблице 1 [15].

Таблица 1

Система классификации TMV для оценки ПОД

Обмен	Минерализация	Объем
Низкий	Нормальная	Низкий
Нормальный	Нарушенная	Нормальный
Высокий		Высокий

Обмен кости отражает уровень скелетного ремоделирования, который в норме является парным процессом образования и резорбции кости. На костный обмен влияют уровни гормонов, цитокинов, механические стимулы, факторы роста, которые воздействуют на остеобласты и остеокласты.

Минерализация показывает, насколько хорошо происходит кальцификация коллагена в кости во время фазы костеобразования. Причинами нарушения минерализации кости может быть неадекватное потребление витамина Д, дефицит минералов, ацидоз, алюминиевая интоксикация. Объем кости указывает на количество кости в единице объема ткани. Объем кости детерминирован такими факторами, как возраст, пол, раса, генетические факторы, питание, эндокринные расстройства, механические стимулы, интоксикации, неврологическая функция, кровоснабжение, факторы роста и цитокины [15].

Различают 5 наиболее распространенных форм ПОД: фиброзный остейт и смешанная остеодистрофия, которые относятся к ПОД с высоким метаболизмом кости; умеренный ВГПТ, который относится к ПОД с нормальным обменом кости; и динамическая костная болезнь и остеопороз, относящиеся к ПОД с низким метаболизмом кости [8, 26, 27, 30]. Описание вышеперечисленных форм ПОД по классификации TMV представлено в таблице 2 [15].

Таблица 2

Формы ПОД по классификации TMV

Форма ПОД	Обмен	Минерализация	Объем
Фиброзный остеит	повышен	норма	Повышен или снижен в зависимости от длительности ПОД
Умеренный гиперпаратиреоз	нормальный	норма	Повышен или снижен в зависимости от длительности ПОД
Адинамическая костная болезнь	снижен	норма	низкий
Смешанная остеодистрофия	повышен	нарушена	средний
Остеомаляция	снижен	нарушена	Низкий или средний

Фиброзный остеит – это классическое проявление ВГПТ, который развивается у около 40% пациентов с уремией [20]. Характерно длительное бессимптомное течение, высокий уровень ПТГ (более 500 пг/мл), высокая ЩФ, высокий фосфор крови, при развитии третичного ГПТ – гиперкальциемия.

При смешанной форме ПОД имеются признаки ВГПТ и нарушения процессов минерализации кости. При остеомаляции также нарушена минерализация кости, однако в данном случае уровень костного метаболизма снижен. Распространенность остеомаляции и смешанной формы ПОД в последнее время снижается, оба диагноза выставляются в менее чем 10% случаев всех биопсий кости [8]. Остеомаляция может быть связана с повышенным содержанием алюминия в крови и, соответственно, в костной ткани, а также с дефицитом витамина Д или гипофосфатемией.

Профилактика алюминиевой остеомаляции должна проводиться путем поддержания концентрации алюминия в диализате < 10 мкг/л и воздержания от назначения алюминийсодержащих лекарственных средств [2].

В последнее время растет распространенность адинамической костной болезни, варьируя в пределах 15-60% всех случаев ПОД. Такая вариабильность частоты по данным разных авторов обусловлена различными критериями включения пациентов, различиями в назначении алюминий- и кальций-содержащих фосфат-биндеров, а также метаболитов витамина Д [8]. Прерасполагают к развитию ПОД с низким обменом кости наличие сахарного диабета, пожилой возраст, высокий уровень Са крови как следствие употребления высоких доз Са-содержащих фосфат-биндеров или неадекватного лечения кальцитриолом, гипофосфатемия, перитонеальный диализ [5].

3. Клиника ПОД

Клиническая картина ПОД имеет некоторые различия в зависимости от ее формы, описываемые далее проявления в наибольшей мере характерны для фиброзного остеита.

Характерно развитие кожного зуда, который может носить как постоянный, так и периодический характер. Больные жалуются на боли в костях, суставах. Кальций может откладываться в хряще, тогда эластические свойства сустава нарушаются. Могут быть отложения в связки и сухожилия. Характерна «утиная походка» в связи с перечисленными изменениями в костях. Кальций может откладываться подкожно, образуя кальцинаты мягких тканей.

Кальцификация сосудов, в том числе подкожных, приводит к развитию очагов некроза кожи (кальцифилаксия).

В связи с нарушением процессов нервно-мышечной передачи развивается мышечная слабость, которая прогрессирует, захватывая верхние конечности. Характерны изменения со стороны центральной нервной системы: заторможенность, сонливость, снижение памяти. Поражение желудочно-кишечного тракта включает развитие упорной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не поддающейся лечению обычными препаратами, хронический панкреатит.

К осложнениям ВГПТ относят переломы костей, разрывы сухожилий, панкреонекроз, очаговые изменения миокарда (клиника инфаркта), аритмии, а также острый гиперкальциемический криз. Это ургентная ситуация, развивающаяся при уровне кальция более 3,5 нмоль/л. Больные жалуются на резкую слабость, уменьшение аппетита, спутанность сознания, симптомы острого живота, полиурия, рвота, жажда (как результат дегидратации). На ЭКГ: удлинение интервала РО, аритмии, блокады.

Клиническими особенностями ПОД с низким обменом кости являются ранняя тяжелая анемия, часто – резистентная к препаратам эритропоэтина, а также более высокий риск возникновения экстракостных кальцификатов в результате персистирующей гиперкальциемии как следствия сниженной способности костной ткани аккумулировать Са [5].

4. Диагностика

Биопсия кости. Инвазивность и относительная сложность выполнения биопсии кости обуславливают необходимость определения других информативных критериев диагностики вариантов ПОД. Хотя на сегодняшний день считается, что неинвазивные костные маркеры не могут предоставить достаточную информацию об обменных процессах кости, выполнение биопсии кости не рекомендуется в качестве рутинной процедуры в ходе оценки ПОД. Показаниями для выполнения биопсии кости являются:

- противоречивость результатов оценки биохимических параметров, что не позволяет их интерпретировать;
- необъяснимые переломы или боли в костях;
- выраженная прогрессирующая сосудистая кальцификация;
- необъяснимая гиперкальциемия;
- подозрение значительной алюминиевой нагрузки;
- перед паратиреоидэктомией при наличии значимой алюминиевой нагрузки, особенно у пациентов с диабетом;
- перед паратиреоидэктомией в случае, если изменения биохимических маркеров не соответствуют выраженности и длительности вторичного или третичного ГПТ [8, 15].
- у пациентов с симптомами ПОД и промежуточными значениями сывороточного иПТГ (100-450 пг/мл) [8].

Мое S. et al. также предлагают рассмотреть вопрос о выполнении биопсии кости перед назначением лечения бисфосфонатами [15].

Оценка ПОД у пациентов с ХБП на начальном этапе должна включать определение уровней ПТГ, Са (ионизированного или общего,

корректированного по альбумину), P, ЩФ (общей или костной), бикарбонатов и определение степени кальцификации мягких тканей [15]. Паратиреоидный гормон – это одноцепочечный белок, состоящий из 84 аминокислот. В крови ПТГ быстро подвергается протеолизу на высокоактивный аминоконцевой пептид и неактивный карбокси-концевой пептид. Последний длительное время циркулирует в крови и в норме 60% его выводится почками. При почечной недостаточности в сыворотке накапливаются карбокси-концевые фрагменты ПТГ, и определяемый уровень ПТГ оказывается искусственно завышенным. Наиболее достоверным является определение интактного ПТГ (1-84 ПТГ) по двум фрагментам молекулы [1].

Согласно рекомендациям National Kidney Foundation, скрининг ПТГ необходим лицам со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Уровень ПТГ в норме у здоровых людей – 15-65 нг/л. Эмпирически доказано, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХБП, находящихся на программном гемодиализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2-4 раза выше. Однако оптимальный интервал ПТГ до сих пор является предметом споров ученых разных стран. Так, по данным Волгиной Г.В. [1], целевой уровень ПТГ 120-200 нг/л. По данным Шестаковой М.В. и соавт [3] целевой уровень составляет 130-260 нг/л. В феврале 2003 г. рабочей группой экспертов под руководством профессора Shaul Massry (Лос-Анджелес, США) были разработаны Клинические рекомендации по ведению больных с ХБП с нарушением костного метаболизма (K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). В данных рекомендациях предложен целевой уровень ПТГ у пациентов с терминальной стадией ХБП 150-300 нг/л [2]. По данным японских авторов целевой уровень ПТГ несколько ниже: 100-150 нг/л.

Уровень ПТГ выше 200-300 нг/мл соответствует вторичному гиперпаратиреозу или почечной остеодистрофии с высоким уровнем костного метаболизма (морфологически – фиброзный остеит); уровень ПТГ ниже 100-150 нг/мл соответствует ПОД с низким уровнем обмена кости (морфологически – адинамическая костная болезнь).

Широко обсуждается, что если уровень ПТГ ниже 100 нг/л в большинстве случаев соответствует адинамической костной болезни, а уровень ПТГ более 400 нг/л – фиброзу остеоит, то в диапазоне 100-400 нг/мл диагностическая значимость ПТГ для определения состояния кости является очень низкой. В данной ситуации с практически одинаковой вероятностью могут встречаться низкий, нормальный и высокий уровень обмена кости [8]. Так, диагностическая ценность повышенного уровня ПТГ снижается при перегрузке алюминием (> 50 мг/л), т.к. в этом случае повышение ПТГ является компенсаторным. У пациентов с перегрузкой алюминием развивается адинамическая костная болезнь с исходом в остеомаляцию в результате ингибирования алюминием костного метаболизма, симптомы которого наиболее ярко выражены у больных с уровнем ПТГ менее 150 нг/л [1]. Также на состояние обмена кости в данной ситуации влияет возраст,

наличие менопаузы, тип диализа, перекрестная реакция фрагментов ПТГ, наличие резистентности скелета к ПТГ. Большинство авторов рекомендует выполнение биопсии кости при уровне ПТГ 100-400 нг/л [8].

Кальций, фосфор и Са-Р-продукт. Нормальное содержание общего Са в крови 2,2 – 2,7 ммоль/л, ионизированного кальция 0,9 – 1,1 ммоль/л, то есть примерно 40-45% от общего. Оценка ионизированного кальция предпочтительнее, если исследуется уровень общего кальция, необходима коррекция его результата в случае низкого сывороточного альбумина [15]. Уровень фосфора в большинстве случаев повышен, особенно при отсутствии адекватной гипофосфатемической терапии.

Согласно рекомендациям National Kidney Foundation K/DOQI у диализных пациентов уровень Са должен быть в пределах 2,10-2,37 ммоль/л (8,4 – 9,5 мг/дл), уровень Р – поддерживаться в пределах 1,13-1,78 ммоль/л (3,5-5,5 мг/дл). В то же время по данным американских исследований у диализных пациентов в США средний уровень Р составляет 6,2 мг/дл, у 60% – превышает рекомендуемый верхний предел 5,5 мг/дл [18].

Са-Р-продукт – это произведение общего кальция на фосфор крови, при адекватном контроле содержания Са и Р в крови этот показатель не превышает 55 мг²/дл² или 4,44 ммоль²/л².

Са, Р и Са-Р-продукт – плохие маркеры тяжести ПОД, однако их оценка и мониторинг в процессе лечения и профилактики ПОД чрезвычайно важны. Щелочная фосфатаза (ЩФ). У пациентов с ХБП и ПОД уровень ЩФ всегда повышен. При оценке уровня общей ЩФ необходимо учитывать патологию других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования. Значительно более специфичным маркером костеобразования является костный изоэнзим ЩФ (кЩФ), вырабатываемый только в костной ткани. Известно, что уровень кЩФ более 20 нг/мл имеет 100% специфичность и 100% чувствительность для диагностики ПОД с высоким обменом кости. В случае сочетания кЩФ > 20 нг/мл и иПТГ > 200 нг/л положительная предсказательная ценность диагноза ПОД с высоким метаболизмом кости возрастает с 84% до 94%. Также показано, что низкая кЩФ (<27Ед/л) в сочетании с низким уровнем ПТГ (<150нг/л) являются хорошими маркерами адинамической костной болезни с чувствительностью 78,1% и 80,6% и специфичностью 86,4% и 76,2%, соответственно [8]. Однако Moe S et al. утверждают, что высокая стоимость определения кЩФ не оправдывает те сравнительно небольшие преимущества, которые предоставляет использование кЩФ по сравнению с общей ЩФ [15].

5. Лечение

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена и ВГПТ зависят от стадии ХБП, тяжести ВГПТ, возникновения побочных эффектов. На сегодняшний день основными этапами профилактики и лечения почечной остеодистрофии являются следующие:

- коррекция гиперфосфатемии;
- лечение препаратами витамина Д;
- паратиреоидэктомия [1, 12].

Коррекция гиперфосфатемии играет важнейшую роль в профилактике и лечении ПОД. Так как потребление фосфатов с пищей составляет в среднем 900-1200 мг/сут, а удаление при диализе – 250-300 мг за процедуру, то, очевидно, что у пациентов на диализе имеется неизбежный положительный баланс фосфатов. С одной стороны, гиперфосфатемия является одной из причин формирования гиперпаратиреоза, как ведущего патогенетического субстрата ПОД. С другой стороны, гиперфосфатемия является независимым фактором, увеличивающим смертность диализных пациентов, предположительно, в связи с ускорением кардиоваскулярной кальцификации. Мероприятия для коррекции гиперфосфатемии включают гипофосфатную диету, применение фосфат-биндеров, повышение эффективности диализа. Наиболее часто в качестве фосфат-биндера используется кальция карбонат или кальция ацетат внутрь в среднем 2-3 грамма в сутки. Максимальная доза – 10 г/сут, однако на практике более 6 гр/сут не назначают. Суточную дозу делят на 3 приема, которые осуществляют в промежутках между едой. При неэффективности диеты и применения фосфат-биндеров показана интенсификация диализа, которая может быть достигнута несколькими путями:

- увеличение площади поверхности диализующей мембраны, к примеру, с 1 м² до 2 м²;
- увеличение времени диализа, например с 4 ч 3 раза в неделю до 5-6 ч 3 раза в неделю;
- увеличение числа сеансов диализа в неделю с 3 до 4-6 [7].

Лечение препаратами витамина Д. Эффективным терапевтическим методом является назначение активных производных витамина Д: кальцитриол, альфакальцидол. Этот метод с успехом применяется в мировой нефрологической практике с 1984г. [24] и на сегодняшний день является основой консервативной терапии ВГПТ у диализных больных. Открытие прямого ингибирующего эффекта КЛ на синтез ПТГ [22] еще больше укрепило позиции данного метода лечения.

Показания к назначению препаратов витамина Д, включают:

1) заместительную терапию с целью профилактики развития вторичного гиперпаратиреоза; 2) супрессивную терапию при уже развившемся гиперпаратиреозе [20]. Супрессивная терапия препаратами КЛ, согласно рекомендациям K/DOQI, показана при повышении уровня ПТГ > 300 нг/л [2]. Российские авторы [1] предлагают назначать активные метаболиты витамина Д пациентам с терминальной стадией ХБП по следующим показаниям:

- повышение уровня ПТГ более 200 нг/л;
- повышение кЩФ и остеокальцина при уровне ПТГ 120-200 нг/л;
- персистирующая гипокальциемия при эффективной коррекции гиперфосфатемии.

Заместительная терапия предполагает использование малых доз КЛ (0,125-0,25мкг в сутки), тогда как для лечения используются значительно большие дозы. Рекомендуемые K/DOQI начальные дозы активных метаболитов витамина Д для лечения диализных больных представлены в таблице 3.

Таблица 3
Рекомендуемые начальные дозы кальцитриола

ПТГ плазмы крови	Са сыворотки крови	Р сыворотки крови	Произведение Са x P	Суточная доза кальцитриола
300-600 нг/л	<9,5 мг/дл (<2,4 ммоль/л)	<5,5 мг/дл (<1,77 ммоль/л)	<55 (<4,44)	0,5 – 1,5 мкг (внутривенно внутрь)
600-1000 нг/л	<9,5 мг/дл (<2,4 ммоль/л)	<5,5 мг/дл (<1,77 ммоль/л)	<55 (<4,44)	внутривенно 1,0 – 3,0 мкг и/л 1,0 – 4,0 мкг
> 1000 нг/л	<10,0 мг/дл (<2,5 ммоль/л)	<5,5 мг/дл (<1,77 ммоль/л)	<55 (<4,44)	внутривенно 3,0 – 5,0 мкг и/л 3,0 – 7,0 мкг

Уровень ПТГ 300-600 пг/мл соответствует ВГПТ легкой степени. Начальная доза КЛ в данном случае составляет 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 [28].

К среднетяжелому ВГПТ относят при уровне ПТГ 600-1000 пг/мл.

Рекомендуется начать терапию с 2-4 мкг/диализ, такая доза контролирует ГПТ у большинства пациентов [4].

ВГПТ считают крайне тяжелым при уровне ПТГ > 1000 пг/мл. Начальная доза КЛ составляет в данной ситуации 4-6 мкг/диализ. Добиться супрессии ПТГ у таких больных крайне трудно, поскольку при такой концентрации ПТГ чаще всего соответствуют третичному гиперпаратиреозу [10]. Наиболее значимыми факторами риска развития тяжелого ГПТ являются стаж почечно-заместительной терапии, женский пол и персистирующая гиперфосфатемия [20].

После того как ВГПТ излечен, можно постепенно снизить в/в дозу до минимальной, необходимой для поддержания «нормального уремиического уровня ПТГ» (150-200 пг/мл).

Во время лечения препаратами витамина Д необходимо мониторинг содержания Са и Р в сыворотке крови не реже чем 1 раз в 2 недели в течение первого месяца лечения, затем – ежемесячно. Уровень ПТГ рекомендуется оценивать ежемесячно в течение первых 3-х месяцев терапии, в дальнейшем (по достижении целевых значений ПТГ) – 1 раз в 3 месяца [2]. По рекомендациям Волгиной Г.В. [1] контроль ПТГ достаточно выполнить через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Назначение активных форм витамина Д противопоказано при гиперкальциемии, выраженной гиперфосфатемии, а также при адинамической костной болезни, распространенность которой у пациентов с терминальной стадией ХБП достаточно велика до 60% [1, 2, 3]. Доказано, что повышенный уровень Са и Р как результат неадекватной терапии ВГПТ препаратами витамина Д могут ускорить прогрессирование сосудистой патологии и уменьшить продолжительность жизни диализных пациентов [29].

По данным Волгиной Г.В. назначение активных метаболитов витамина Д противопоказано при уровне Р более 1,9 ммоль/л, уровне Са более 2,6 ммоль/л. Произведение Са x Р во время терапии КЛ должно быть ниже 5,6. Наиболее частая причина его повышения – гиперфосфатемия.

Гиперфосфатемия – это не только важный фактор в увеличении произведения Са x Р, и, тем самым, риска кальцификации мягких тканей, но и самостоятельный стимулятор секреции ПТГ. Более того, $P > 2,6$ ммоль/л вызывает резистентность к ингибции ПТГ кальцитриолом, т.е. пациенты с высоким уровнем фосфора не ответят на внутривенную терапию высокими дозами КЛ [11].

Считается, что внутривенные пульсы КЛ реже вызывают гиперкальциемию, чем пероральные. Возможно это происходит из-за различий в фармакокинетике, в частности эффекта первого метаболического прохождения перорального КЛ через печень, в результате чего уменьшается количество препарата, достигающего паращитовидные железы. Кроме того, при пероральном приеме создаются более благоприятные условия для усиления всасывания Са в кишечнике [24].

Для избежания или сведения к минимуму гиперкальциемии требуется использовать диализат с концентрацией Са 1,25-1,35 ммоль/л вместо обычно используемой 1,65-1,75 ммоль/л [6].

Вместо кальцитриола возможно назначение более дешевого пролекарства: 1 α -гидроксикальцидола. Это пролекарство биотрансформируется в печени путем 25-гидроксилирования в КЛ. Уровень биотрансформации может быть нарушен при нарушении функции печени или применении препаратов, нарушающих работу ферментов цитохрома Р-450. Принципы дозирования 1 α -гидроксикальцидола аналогичны кальцитриолу [20].

Паратиреоидэктомия (ПТЭ). Известно, что неспособность высоких доз кальцитриола сгладить признаки ГПТ предполагает наличие больших плохо подавляемых желез (>0,5см³ или максимальный размер которых > 0,5-1см), требующих удаления [9].

Такие железы представлены узловой гиперплазией с моноклональной клеточной пролиферацией, при этом плотность рецепторов кальцитриола на этих клетках ниже по сравнению с клетками из меньших по размеру желез, представленных диффузной гиперплазией. Это обуславливает резистентность больших желез к кальцитриолу. Итак, сочетание большого числа паратиреоидных клеток, нарушенная регулируемая Са секреция ПТГ, узловая перестройка с потерей рецепторов витамина Д и моноклональные изменения – все может участвовать в развитии неподдаваемого ВГПТ [25]. В среднем 1,3% пациентов на гемодиализе и 1,1% — на перитонеальном диализе нуждаются в ПТЭ [21].

Согласно рекомендациям K/DOQI, показанием для ПТЭ является тяжелый гиперпаратиреоз (ПТГ > 800 нг/л), проявляющийся гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, рефрактерными к медикаментозной терапии [2]. К классическим показаниям относят также патологические переломы, спонтанные разрывы сухожилий, эпифизеолиз детей, а также кальцифилаксию и персистирующую кальцификацию мягких тканей несмотря на попытки контролировать уровень фосфата плазмы [13, 21]. Еще одним аргументом в пользу ПТЭ являются размеры паращитовидных желез более 1 грамма при отсутствии подавления ПТГ в течение 6-8 недель терапии КЛ [21].

Согласно рекомендациям российских авторов [1] ПТЭ следует проводить при уровне ПТГ выше 1000 нг/л, а также при прогрессирующей костной патологии (сильные боли в костях, патологические переломы), подтвержденной рентгенологически и гистологически; в случае мучительного кожного зуда, не поддающегося диализной и медикаментозной терапии; при прогрессирующей эктопической кальцификации (коронарных артерий, клапанов сердца, артерий) или кальцифилаксии (ишемические некрозы кожи, мягких тканей, вызванные кальцификацией сосудов).

До недавнего времени операцией выбора была субтотальная ПТЭ: тотальная резекция 3-х желез и 75% четвертой. Альтернативной методикой была тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией тканевого фрагмента паращитовидной железы под кожу предплечья [2]. Обе операции имеют свои недостатки, включая риск перманентного гипопаратиреоза и рецидива (или отсутствие эффекта). Поэтому у пациентов, которые в будущем будут постоянно лечиться гемодиализом, Kaye et al. [13] производят тотальную ПТЭ без аутотрансплантации. Преимуществом тотальной ПТЭ является то, что рецидив в послеоперационном периоде говорит о наличии пропущенной железы. Кроме того, упрощается последующее лечение, состоящее в назначении карбоната (или ацетата) кальция per os для контроля уровней Са и Р.

Почечная остеодистрофия смешанного генеза, сопровождающаяся выраженной потерей костной минеральной массы (более 30% от должной) является противопоказанием к операции.

Kestenbaum В et al. выполнено большое когортное исследование по изучению исходов паратиреоидэктомии у диализных пациентов. В исследование были включены 4 558 пациентов, которым была выполнена ПТЭ, контрольную группу составили 4 558 пациентов, которым ПТЭ не выполнялась. В результате исследования были получены следующие данные:

- послеоперационная летальность в первые 30 дней после операции составила 3,1%;
- относительный риск смерти в отдаленный период после операции у пациентов, которым была выполнена ПТЭ, на 10-15% ниже, чем у лиц без ПТЭ;
- медиана выживаемости составила 53,4 месяца в группе ПТЭ и 46,8 месяцев в контрольной группе [14].

Профилактика и лечение ПОД с низким обменом кости включает мероприятия, направленные на снижение супрессии выработки иПТГ:

- снижение дозы или отмена препаратов витамина Д;
- уменьшение концентрации Са в диализате (<1,50 мМ);
- снижение дозы или отмена Са-содержащих фосфат-биндеров;
- в случае алюминиевой костной болезни – снижение поступления алюминия в организм, и назначение десферриоксиамина в дозе 0,5-5,0 мг/кг/нед [5].

Литература

1. Волгина, Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина Д // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 116-124.
2. Шварц, Г.Я. Витамин Д и Д-гормон / М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
3. Шестакова, М.В., Лепетухин, А.Е., Кварацхелия, М.В. и др. / под ред. Дедова, И.И., Томилиной, Н.А./ Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе / Метод. указания №2004/38 МЗ РФ // ЭНЦ РАМН, М., 2004, 62с.
4. Cannella, G., Bonucci, E., Rolla, D., et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 1124-1132.
5. Cannata-Andia, J.B. Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5 – P. 511-516.
6. Cunningham, J. Calcium concentration in the dialysate and calcium supplements // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5 – P. 34-35.
7. Drueke, T.D. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5 – P. 32-33.
8. Ferreira, M.A. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5. – P. 8 – 14.

9. Fukagawa, M., Kitaoka M., Kurokawa, K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach // *Nephrol Dial Transplant.* – 1996. – Vol. 11, Suppl 3. – P. 125-130.
10. Fukuda, N., Tanaka, H., Tominaga, Y., 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. – Vol. 92. – P. 1436-1443.
11. Gallieni, M., Brancaccio, D., Padovese, P., et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 42. – P. 1191-1198.
12. Horl, W.H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes // *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Aug;19 Suppl 5:V2-8.
13. 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. – P. 503-521.
14. Kestenbaum, B., Andress, D., Schwartz, S., et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66, № 5. – P. 2010-2016.
15. Moe, S., Drueke, T., Cunningham, J., et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney International.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1945 – 1953.
16. Nolan, C.R., Qunibi, W.Y. Calcium salts in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2003. – Vol. 12, No 4. – P. 373-379.
17. Parfitt, A.M., Drezner, M.K., Glorieux, F.H. et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee // *J Bone Miner Res.* – 1987. – Vol. 2. – P. 595-610.
18. Qunibi, W.Y., Nolan, C.R. Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis: results of the CARE study // *Kidney Int Suppl.* – 2004. – Vol. 90. – S 33-38.
19. Rodriguez, M., Felsenfeld, A.J., Williams, C., et al. The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients // *J Am Soc Nephrol.* – 1991. – Vol. 2. – P. 1014-1020.
20. Schomig, M., Ritz, E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: use of vitamin D metabolites // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5 – P. 18-24.
21. Schomig, M., Ritz, E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: indications for parathyroidectomy // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5 – P. 25-29.
22. Silver, J. Regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion. In: Coe FL, Flavus MJ, ed, *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York, Raven Press, 1992. – P. 83-106.

23. Silver, J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 5. – P. 2 – 7.
24. Slatopolsky, E., Weerts, C., Thielan ,J., et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients // *J Clin Invest.* – 1984. – Vol. 74. – P. 2136-2143.
25. Slatopolsky, E., Delmez, J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Nephrol Dial Transplant.* – 1996. – Vol. 11, Suppl 3. – P. 130-136.
26. Slatopolsky, E., Gonzalez E., Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy // *Blood Purif.* – 2003. – Vol. 21. – P. 318-326.
27. Spasovski, G.B. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy // *Int J Artif Organs.* – 2004. – Vol. 27, № 11. – P. 918-923.
28. Sprague, S.M., Moe, S.M. Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol // *Am J Kidney Dis.* – 1992. – Vol. 19. – P. 532-539.
29. Teng, M., Wolf M., Lowrie E., et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 446-456.
30. Trueba, D., Sawaya B., Mawad H., Malluche H. Bone biopsy: indications, techniques, and complications // *Semin Dial.* – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 341-345.