

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Хроническая болезнь почек и вторичный
гиперпаратиреоз: Причинно-следственные связи.
Основные пути коррекции»

Выполнила: ординатор 2-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2023

Оглавление

Введение	3
Патогенез ВГПТ	3
Рецепторы и эффекты ПГ	8
Когда начинать обследование пациентов по выявлению ВГПТ?	11
Диагностика вторичного гиперпаратиреоза	11
Лечение нарушений кальциевофосфорного обмена	13
Лечение активным витамином D	14
Принципы дозирования внутривенного кальцитриола	16
Алгоритм лечения вторичного гиперпаратиреоза	17
Список литературы	19

Введение

Число пациентов, получающих заместительную почечную терапию, ежегодно возрастает. Совершенствование нефрологической помощи и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при хронической болезни почек (ХБП). Однако нарушения минерального и костного метаболизма, паратиреоидная гиперплазия с чрезмерным синтезом и секрецией паратирина (паратиреоидного гормона, ПГ) оказывают мощное воздействие на заболеваемость и смертность диализных пациентов. Повышение риска смерти у пациентов с высоким содержанием интактного ПГ выявлено в ряде исследований, в том числе в европейском исследовании ARO (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) с участием 7970 пациентов, находящихся на гемодиализе. По полученным данным, риск смерти возрастал в два раза у пациентов с максимальным уровнем интактного ПГ (> 600 пг/мл) и почти на 50% у пациентов с минимальным уровнем (< 75 пг/мл). Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) представляет собой адаптивный ответ на прогрессирующее нарушение обмена фосфора, кальция и витамина D при ХБП. При этом продукция ПГ повышается уже при начальных стадиях заболеваний почек, когда уровень Са и Р остается в пределах нормальных значений. У некоторых больных увеличение концентрации ПГ возникает еще при клиренсе креатинина от 60 до 80 мл/мин, то есть повышение уровня сывороточного ПГ может появиться раньше, чем изменение показателей экскреторной функции почек, определяемое по крови. Какова же последовательность изменений в организме больных с ХБП и ВГПТ, каковы взаимодействия этих патологических процессов? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть механизмы формирования ВГПТ.

Патогенез ВГПТ

Представления о патогенезе ВГПТ постоянно меняются, совершенствуются знания о факторах развития этого сложного процесса. В развитии ВГПТ выделяют несколько звеньев: уменьшение синтеза и активности кальцитриола, уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови (Ca^{2+}),

повышение содержания фосфора в плазме, снижение чувствительности паращитовидных желез к действию кальцитриола и кальция, развитие резистентности органов-мишеней к действию ПГ. Остановимся подробнее на каждом из звеньев патогенеза ВГПТ. Кальцитриол — активная форма витамина D, является ключевым регулятором паратиреоидной функции, стимулируя синтез Са-связывающего белка, способствует аккумуляции Са клетками слизистой тонкого кишечника и костной ткани. Активируя α 1-гидроксилазу проксимальных канальцев почек, ПГ способствует синтезу кальцитриола, вместе с которым усиливает всасывание Са в кишечнике. Кальцитриол осуществляет свое действие посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами клеток-мишеней к витамину D. Ингибируя ген транскрипции ПГ, кальцитриол уменьшает пролиферацию клеток ПЩЖ и может индуцировать апоптоз клеток. В почках и ПЩЖ кальцитриол регулирует синтез иРНК рецепторов к кальцитриолу. Как было отмечено выше, процесс синтеза кальцитриола из неактивного витамина D нарушается при заболеваниях почек. Дефицит кальцитриола является начальным звеном патогенеза ВГПТ и вызывает снижение всасывания кальция и фосфора в кишечнике, уменьшение супрессивного эффекта на синтез и секрецию ПГ по механизму отрицательной обратной связи. С другой стороны, кальцитриол самостоятельно влияет на гладкую мускулатуру сосудов. По одним данным он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, по другим — подавляет инкорпорацию в них НЗ-тимидина, то есть рост, стимулированный эпидермальным фактором роста. Таким образом, колебания уровня кальцитриола могут вызвать ослабление роста гладкомышечного слоя сосудистой стенки, либо наоборот его усиление. Усиление, в свою очередь, может привести к уменьшению просвета сосудов, в том числе сосудов почек, и впоследствии — к ухудшению почечного кровотока и прогрессированию ХБП. Отдельно изучалась роль кальцитриола в процессах атерогенеза. Риск развития атеросклероза у больных ХБП в несколько раз выше, чем в популяции. Уже на ранних стадиях ХБП

повышается уровень триглицеридов и снижается уровень липопротеидов высокой плотности. Есть исследования, определившие прямую корреляцию между концентрацией витамина D3 (предшественник кальцитриола) и содержанием в крови аполипопротеина A-1 и липопротеидов высокой плотности, и обратную зависимость между уровнем кальцитриола и уровнем триглицеридов, а также липопротеидов очень низкой плотности. Более того, выяснилось, что витамин D3 может ингибировать функцию макрофагов и тем самым подавлять атерогенный процесс. Следовательно, недостаточность активных метаболитов витамина D может способствовать развитию атеросклероза, который также может усугубить течение ХБП. Регулирующее воздействие ионизированного внеклеточного кальция в разных органах осуществляется посредством Ca-рецепторов. Активация этих рецепторов ведет к стимуляции фосфолипазы C, в результате чего повышается уровень инозитол-1,3,5-трифосфата, способствующего мобилизации кальция из внутриклеточных депо и накоплению цитозольного Ca^{2+} . В ПЩЖ внеклеточный Ca^{2+} в концентрации 1 ммоль/л определяет «контрольную точку» (set-point) высвобождения ПГ, контролируя синтез и секрецию гормона, изменения которых зависят от малейших колебаний Ca^{2+} плазмы, регулирует скорость деградации ПГ в ПЩЖ. Активация Ca-рецепторов также ингибирует аккумуляцию внутриклеточного цАМФ. Это означает, что для подавления аденилатциклазной активности клеток ПЩЖ, а, следовательно, и синтеза ПГ, требуется большая концентрация Ca^{2+} . Есть предположение о наличии прямого действия Ca^{2+} на клетки ПЩЖ. Частично этот эффект объясняется влиянием Ca^{2+} на мембранный потенциал паратиреоидных клеток. В почках через Ca-рецепторы регулируется экскреция кальция, которая возрастает при повышении уровня Ca^{2+} плазмы. Нарушение экспрессии этих рецепторов играет роль в патогенезе ВГПТ. Кроме того, активация Ca-рецепторов, возможно, лежит в основе контроля синтеза кальцитриола почками в результате изменения концентрации Ca^{2+} плазмы и независимо от ПГ. Kifor O. et al., используя иммунохимические методы,

продемонстрировали снижение количества Са-рецепторов в ПЩЖ у пациентов с уремией, что способствует снижению чувствительности ПЩЖ к кальцию. Особенно резкое уменьшение числа Са-рецепторов наблюдалось в узлах гиперплазии ПЩЖ [8]. Описанные механизмы ведут к усилению секреторной активности ПЩЖ и повышению уровня ПГ. Считают, что гиперфосфатемия играет главную роль в прогрессировании ХБП, развитии ВГПТ и ренальной остеодистрофии. Количество фосфора, экскретируемое почками, определяется двумя процессами: ультрафильтрацией и реабсорбцией. В результате уменьшения массы действующих нефронов при ХБП и соответственно уменьшения суммарной величины ультрафильтрации и фильтрационного заряда фосфора, постоянство концентрации фосфора в крови при ХБП поддерживается путем снижения его реабсорбции. Установлено, что реабсорбция фосфора в проксимальных канальцах осуществляется посредством Na/Pi — сопереносчиков типа I и II, активность которых регулируется ПГ. Когда повышенный уровень ПГ больше не способен компенсировать сниженную фосфор-экскретирующую функцию почек — развивается гиперфосфатемия, которая способствует снижению ионизированного Ca^{2+} в результате уменьшения синтеза кальцитриола из витамина D3, соответственно, снижения всасывания кальция в кишечнике и метастатической кальцификации (отложение депозитов фосфата кальция в тканях). Фосфор плазмы непосредственно стимулирует секрецию ПГ и гиперплазию клеток ПЩЖ независимо от Ca^{2+} и кальцитриола. Другой механизм действия гиперфосфатемии — прямое влияние на рецепторы кальцитриола (КТ-рецепторы) и нарушение связывания кальцитриола его рецепторами. Развивается резистентность КТ-рецепторов к действию гормона и с увеличением уровня фосфора снижается связывание кальцитриола с рецепторами. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Са-рецепторов, через которые Са может стимулировать синтез кальцитриола в почках. Гиперфосфатемия также ингибирует 1 α -гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина D. Парацитовидные

железы при уремии теряют чувствительность к Са и кальцитриолу в результате потери рецепторов, причем гиперфосфатемия уменьшает число и Са-, и КТ-рецепторов, а секреция ПГ становится постоянно высокой. Чем больше размеры ПЩЖ, тем меньше в них рецепторов к кальцитриолу. Таким образом, повышенный уровень фосфора может влиять на снижение рецепторов к КТ через увеличение размеров ПЩЖ. В последние годы внимание исследователей привлечено к ранним биомаркерам ХБП. Этими маркерами являются белок Klotho и фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor — FGF23), которые принимают участие в метаболизме фосфора, кальция и витамина D при ХБП. В физиологических условиях FGF23 контролирует экскрецию фосфатов почками в соответствии с потребностями организма. Кроме того, FGF23 влияет на синтез витамина D путем ингибирования 1 α -гидроксилазы, которая превращает неактивный витамин D в кальцитриол. Увеличение кальцитриола способствует всасыванию кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте. Прирост концентрации кальция и кальцитриола влияет на паращитовидную железу — подавляется действие ПГ и увеличивается экскреция кальция с мочой. FGF23 ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальном канальце и таким образом увеличивает его клиренс и подавляет секрецию ПГ на ранних стадиях заболевания почек. Прогрессирующее снижение функции почек приводит к ограничению ответа на увеличенный уровень FGF23, и уровень сывороточного фосфора остается высоким. Белок Klotho служит в качестве высокоаффинного рецептора для FGF23. Изменения концентрации белка Klotho (снижение) и FGF23 (повышение) начинаются уже со II–III стадии ХБП и являются более ранними маркерами прогрессирования данного заболевания — в отличие от уровней ПГ и фосфора. Кальцификация внеклеточного вещества является комплексным и многофакторным процессом, который ограничен влиянием матричных протеинов и регулируется ингибиторами и активаторами кальцификации и формирования костей. Феномен сосудистой кальцификации при ХБП известен очень давно. Сегодня очевидно, что данный феномен начинает формироваться

очень рано, по существу, задолго до того, как лабораторные признаки нарушений фосфорно-кальциевого обмена становятся очевидными: в качестве инициального этапа их патогенеза выступают нарушения транспорта Na/Pi на уровне сосудистой гладкомышечной клетки, в последующем дополняемые нарастающими отложениями кальция в стенке сосудов.

Рецепторы и эффекты ПГ

Эффект ПГ реализуется через взаимодействие с клеточными рецепторами. В настоящее время открыто два типа данных рецепторов. Рецепторы типа 1 являются общими для ПГ и белков семейства ПГ (или ПГ-подобных пептидов — ПГпП). ПГ/ПГпП рецепторы типа 1 принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов. Они обнаружены в различных органах и тканях: почках, костях, гладкомышечных клетках сосудов и т.д. Однако эффекты ПГ и ПГпП в различных тканях варьируют. Это достигается благодаря способности ПГ и ПГпП воздействовать через рецепторы на разнообразные вторичные мессенджеры. Наиболее хорошо изученным механизмом действия ПГ является аденилатциклазный путь: через G-белки активируется аденилатциклаза, накапливается цАМФ, который посредством цитоплазматических и ядерных протеинкиназ регулирует клеточные биосинтетические процессы. Так, например, в остеоцитах ПГ тормозит синтез структурных белков, способствует высвобождению гидролитических ферментов, вызывая солубилизацию нерастворимых солей кальция. На интерстициальные клетки и остеокласты ПГ действует косвенно — посредством паракринных и других факторов, продуцируемых остеобластами. С другой стороны, ПГ может оказывать свои эффекты через фосфоинозитидный путь. Главными посредниками последнего являются фосфолипаза С (этот путь, в определенном смысле антагонистичен аденилатциклазному), и кальмодулин. Предполагают, что направленность действия ПГ может зависеть от соотношения концентраций цАМФ и кальмодулина и определяется фенотипом клетки и строением G-белков. ПГ-рецепторы типа 2, открытые относительно недавно, были обнаружены в

тканях мозга, яичек, в плаценте и гладкомышечных клетках. Есть данные о выявлении этих рецепторов также в экзокринной ткани поджелудочной железы, в эндотелии сердца и кровеносных сосудов, в легких и сосудистом полюсе почечных клубочков. Они не чувствительны к ПГпП и активируются лигандом, продуцируемым гипоталамусом. Стимуляция рецепторов типа 2 вызывает увеличение внутриклеточного свободного кальция, но не цАМФ. Роль этих рецепторов до конца не выяснена. Предполагалось их участие в регуляции секреции гормона роста, высвобождении гипоталамических гормонов, сердечно-сосудистой и почечной гемодинамики (Papasani M.R. et al., 2004). Считается, что в почках экспрессия рецепторов ограничивается клубочковыми и другими сосудистыми клетками и не распространяется на канальцевые эпителиальные клетки. Начальный этап действия ПГ на эффекторные клетки — стимуляция вхождения в них Ca^{2+} из тканевой жидкости — предшествует дальнейшему гиперкальциемическому действию ПГ. При вызванном хронической уремией ВГПТ наблюдается именно повышение внутриклеточного Ca^{2+} , то есть хроническое действие ПГ напоминает первую фазу активности гормона. Повышение уровня цитоплазматического Ca^{2+} из-за избыточной секреции ПГ было продемонстрировано у больных с уремией: повышение Ca^{2+} тромбоцитов коррелировало с плазменной концентрацией ПГ. Qing et al. на модели крыс с уремией выявили повышенную концентрацию Ca^{2+} в кардиомиоцитах, вызывающую ингибирование инсулиноподобного фактора роста. Этот процесс регрессировал после паратиреоидэктомии. В результате взаимодействия ПГ с рецепторами ПГ/ПГпП 1 типа и G-протеин-опосредованной стимуляции аденилатциклазы в клетке из АТФ образуется цАМФ, который поддерживает в открытом состоянии Са-каналы, обеспечивая увеличение поступления в клетку внеклеточного Ca^{2+} . Таким образом, наиболее важным механизмом действия ПГ, поддерживающим высокую концентрацию Ca^{2+} в клетках, считается повышенное поступление внеклеточного Ca^{2+} в цитоплазму — эффект, который может имитироваться

ионофорами кальция и блокироваться верапамилом. По другим данным, в некоторых клетках паратгормон через цАМФ-опосредованные реакции ингибирует потенциал-зависимые Са-каналы а-типа. С другой стороны, ПГ может активировать фосфо-инозитид-кальциевую систему. Вторым посредником этого пути — 1,4,5-инозитолтрифосфат, способствует мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что приводит к увеличению цитозольного Ca^{2+} . Как уже упоминалось, тип реакции, запускаемой в результате взаимодействия ПГ с рецептором, зависит от фенотипа клетки и строения G-белков. Кроме того, увеличение внутриклеточного Ca^{2+} под влиянием ПГ связано и с нарушением вытеснения последнего из клетки. Как было обнаружено Smogorzewski M. et al., ПГ разобщает окислительное фосфорилирование и тем самым уменьшает продукцию АТФ. В результате этого ослабляется действие Na^{+} , K^{+} -АТФ-азы и Ca^{2+} -АТФ-азы (а увеличение при этом Na^{+} ведет к снижению вытеснения Ca^{2+} из клетки). Все это приводит к длительному повышению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и объясняет токсические реакции, наблюдаемые при уремическом ВГПТ. Любопытно отметить, что часть эффектов очень высоких концентраций ПГ подобна влияниям местных гормонов — ПГпП. Приводятся также данные исследований на животных, показавшие, что почечная дисфункция без ВГПТ сама индуцирует нарушение работы остеобластов и остеогенеза. Резистентность костной ткани к ПГ при заболеваниях почек, по мнению авторов, развивается даже при нормальном или низком уровне ПГ, возможно в результате нарушения регуляции ПГ/ ПГпП рецепторов и дисфункции остеобластов. ПГ, являясь уремическим токсином, оказывает воздействие на функционирование многих органов и систем. Развитие гиперпаратиреоза и нарушения фосфорно-кальциевого обмена приводят к остеодистрофиям, остеопорозу, метастатической внескелетной кальцификации мягких тканей, стенок сосудов, сердечных клапанов и проводящей системы, миокарда, энцефалопатии, влияет практически на все клетки гемопоэза, нарушения секреции инсулина.

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 ($\text{Ca}_{\text{общ}} < 2$ ммоль/л и $\text{Ca}^{2+} < 0,9$ ммоль/л);
- терминальной стадии ХПН.

Диагностика вторичного гиперпаратиреоза

Методом выбора при оценке уровня ПТГ у пациентов с ХПН является определение интактного 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 интактного 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. При превышении ПТГ значения 200 пг/мл пациенту с ХПН

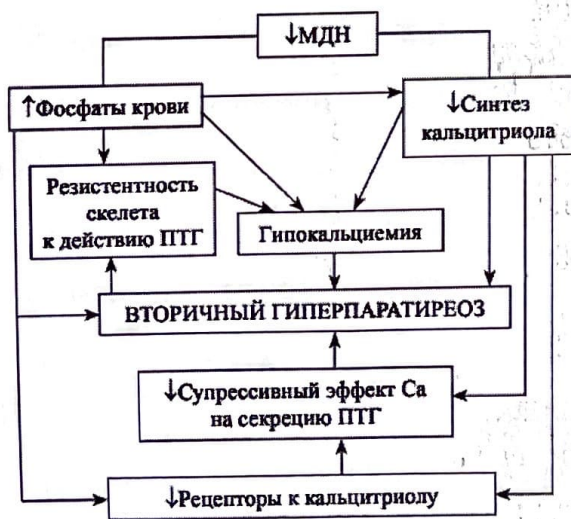


Рис. 1. Схема формирования ВГПТ при ХБП [3]

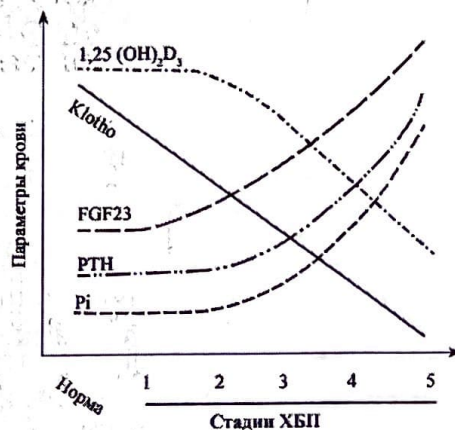


Рис. 2. Изменение параметров крови при различных стадиях ХБП [5]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — кальцитриол, FGF23 — фактор роста фибробластов, PTH — паратгормон, Pi — фосфат-ион.

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). 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 адинамической болезни кости с чувствительностью 78,1 % и 80,6 % и специфичностью 86,4 % и 76,2 % соответственно.

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

десферриоксиамина). Нормальный уровень алюминия плазмы для пациентов, находящихся на диализной терапии, составляет $< 20\text{—}30$ мг/л.

Лечение нарушений кальциевофосфорного обмена

Цель терапии — поддержать до начала диализа уровень фосфора сыворотки в пределах $4,5\text{—}6$ 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 $800\text{—}1000$ 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 ($15\text{—}30$ мл или $1\text{—}3$ 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 (метастатическая 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(OH)₂D₃ – 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 кратковременно перейти на использование солей алюминия до снижения уровня Саобщ < 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, показывает, что пациенты с интактным ПТГ до 450–550 пг/мл могут выиграть от оральных болусов 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. 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). Поэтому можно принять этот уровень за «нормальный уремический уровень ПТГ» (при таких значениях не находят костных проявлений 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.

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.

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).

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.

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 D3-Тева»).

В таком случае лучше переносится жидкая форма альфакальцидола – «Оксидевит». При проведении болюсной терапии кальцитриолом или альфакальцидолом часто развиваются симптомы диспепсии, мышечносуставные боли, иногда столь выраженные, что требуют отмены препарата.

Алгоритм лечения вторичного гиперпаратиреоза

Профилактика ВГПТ

- Мониторирование 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.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 432с: ил.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2021. – 1112 с.
3. Клинические рекомендации по дефициту витамина D. 2021 г.– URL: <https://www.endocrinentr.ru>
4. Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз: Причинно следственные связи / К. Н. Наджафова, Ю. Р. Ковалев, Е. А. Курникова, В. А. Исаков // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 2. – С. 27-34. – EDN HRGTEK.

5. Корниенко, В. А. Основные пути коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек / В. А. Корниенко, А. С. Утин // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 6. – № 4(44). – С. 15-20. – EDN TBDBQT.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,
Осетровой Натальи Борисовны
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности «Эндокринология»
Гаманюк Полины Александровны
(ФИО ординатора)

Тема реферата: «Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз: Причинно-
следственные связи. Основные пути коррекции».

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	+ 5

Дата: «23» январь 2023 год

Подпись рецензента

(подпись)

Осетрова Наталья Борисовна
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

(подпись)

Гаманюк Полина Александровна
(ФИО ординатора)