

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ
НА ПІДСТАВІ ДОСВІДУ

Д.Д. Иванов, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Фосфорно-кальцевый обмен:
междисциплинарный акцент на почки

Проблема нарушений фосфорно-кальцевого обмена, приводящих к переломам или утрате опорных свойств костей, приобрела особую актуальность в последние годы.

Это обусловлено увеличением в популяции доли лиц пожилого возраста, появлением эффективных методов диагностики и лечения указанных нарушений; повышение внимания к данному вопросу в нашей стране во многом связано с деятельностью президента Украинской ассоциации остеопороза, профессора В.В. Поворознюка.

Постарение населения ассоциируется с физиологическим, нередко коморбидно обусловленным снижением функции почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в норме ежегодно уменьшается на 1 мл/мин. Наличие артериальной гипертензии дополнительно снижает СКФ на 1-2 мл/мин/год, диабетической нефропатии — на 6-12 мл/мин/год. К 60-70 годам примерно у 30% населения СКФ достигает 60 мл/мин (в норме — 90-110 мл/мин). Именно с этого уровня клубочковой фильтрации начинается физиологически значимое уменьшение клиренса фосфора, развиваются нарушения фосфорно-кальцевого обмена. Таким образом, у трети лиц преклонного возраста функциональное состояние почек обуславливает повышенный риск переломов и кальцификации сосудов.

Каким образом формируется нарушение фосфорно-кальцевого обмена при снижении СКФ? Снижение СКФ (<60 мл/мин) и секреторной функции канальцев приводит к совокупному уменьшению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором увеличения продукции паратиреоидного гормона, который компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов, одновременно стимулируя выход кальция из костей и увеличение синтеза витамина D. Однако гиперкальциемии не наступает, чему способствует контроль со стороны тиреокальцитонина, который одновременно увеличивает выведение фосфора. Таким образом, при СКФ 45-60 мл/мин уровень фосфора и кальция в сыворотке крови, как правило, остается нормальным, тогда как паратгормона — постепенно повышается; кости теряют кальций.

По мере прогрессирования почечной недостаточности развивается резистентность канальцевого аппарата почек к действию паратиреоидного гормона. Для усиления экскреции фосфора организм начинает более активно использовать витамин D, что ведет к увеличению выведения фосфатов, а кроме того, стимулирует всасывание кальция (и в меньшей мере фосфора) в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках. Однако при почечной недостаточности в различные сроки развивается сначала функциональный, а затем абсолютный дефицит витамина D₃ (кальцидиола и далее кальцитриола) за счет уменьшения массы функционирующей паренхимы, продуцирующей 1 α -гидроксилазу. Основное патоморфологическое следствие развивающейся недостаточности витамина D — прогрессирование нарушения минерализации костной ткани.

Нарушения фосфорно-кальцевого обмена, развивающиеся в результате снижения СКФ, т. е. хронической болезни почек (ХБП), в соответствии с Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) классифицируются как костно-минеральные нарушения — mineral bone disorder (CKD-MBD; рис. 1). В зависимости от метаболизма костной ткани различают фиброзный остейт, остеомалицию, динамическую болезнь почек и смешанные нарушения.

Нарушения фосфорно-кальцевого обмена являются одной из основных составляющих прогрессирующего поражения почек, формируя 2 основных синдрома: резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Наиболее неблагоприятной является кальцификация сердечно-сосудистой системы, ее клиническая значимость состоит в фатальном повышении вероятности кардиоваскулярной смерти (рис. 2); при этом наличие сосудистой/клапанной кальцификации рассматривается как фактор наиболее высокого сердечно-сосудистого риска (KDIGO 2009, 2A).

Вследствие нарушения фосфорно-кальцевого обмена развиваются кальцификация сосудов и клапанов сердца, интимасклероз, медиасклероз и атерокальциноз, что приводит к нарушению сердечной проводимости, развитию аритмии, увеличению частоты внезапной и общей кардиоваскулярной смерти. Независимыми факторами риска сердечно-сосудистой смерти являются гиперфосфатемия, гиперкальциемия и повышение уровня паратиреоидного гормона.

Таким образом, фосфорно-кальцевый дисбаланс формирует не менее 3 предикторов снижения качества и продолжительности жизни пациента: риск кардиальной смерти, развитие почечной недостаточности, риск переломов конечностей.

Определение KDIGO®: костно-минеральные нарушения ХБП (mineral bone disorder CKD-MBD)
Системное нарушение костно-минерального метаболизма, обусловленное ХБП и манифестирующее одним из следующих признаков или их комбинацией:
- Отклонения в метаболизме кальция, фосфора, паратиреоидного гормона или витамина D - Нарушения обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности - Сосудистая или тканевая кальцификация
KDIGO® is the registered mark of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Moe S. et al. Kidney Int.2009;169:1145-1155.

Рис. 1



Рис. 2

В настоящее время для оценки состояния кости используется мультиспиральная томография, позволяющая получить трехмерное изображение вне влияния окружающих структур и распознать как кортикальные, так и трабекулярные структуры кости. Более доступный метод определения плотности кости — DEXA. При необъяснимых переломах, стойких болях в костях, гиперкальциемии и гипофосфатемии, возможной алюминиевой интоксикации, а также перед началом лечения бисфосфонатами у пациентов с ХБП предлагается проведение биопсии тазовой кости (KDIGO 2009; уровень доказательств не определен).

При ХБП KDIGO 2009 рекомендует мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и активности щелочной фосфатазы (уровень доказательств 1C), измерение уровня 25(OH)D (кальцидиола) (2C) начиная с СКФ <60 мл/мин, а у детей — при СКФ <90 мл/мин (2D). Для установления кальцификации сосудов целесообразно выполнение латеральной абдоминальной рентгенографии, для определения наличия/отсутствия клапанной кальцификации проводится эхокардиография, что представляется разумной альтернативой компьютерной томографии (KDIGO 2009; 2C).

Лечение костно-минеральных нарушений при ХБП включает диету, назначение фосфатбиндера, витамина D либо кальцимитетика.

Согласно рекомендациям KDIGO 2009 у пациентов со СКФ <60 мл/мин следует поддерживать уровни фосфора и кальция сыворотки в пределах нормы (2C и 2D соответственно). При этом для лечения гиперфосфатемии предлагается использовать фосфатсвязывающие препараты (2D), в т. ч. и у пациентов, получающих диализ (2B). При выборе фосфатсвязывающего препарата целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений нарушений фосфорно-кальцевого обмена, сопутствующую терапию и профиль побочных реакций (уровень доказательств не определен).

Начальным этапом лечения является соблюдение гипофосфатемической диеты (2D) с суточным содержанием фосфатов 800-1000 мг. Учитывая ряд социальных сложностей, в особенности у лиц молодого возраста, более простым методом является использование фосфатбиндеров — препаратов, молекулы которых, не всасываясь из кишечника,



Д.Д. Иванов

Таблица. Фосфатбиндеры				
Торговое название	Состав	Побочные эффекты	Недостатки	Достоинства
	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея, гипермагниемия		Менее выраженная кальцификация
Ренвела, 800 мг	Севеламера карбонат	Побочные эффекты со стороны ЖКТ	Высокая цена	Не вызывает ацидоза в преддиализе
Fosrenol, 250, 500 мг	Лантана карбонат	Диарея	Кумуляция? Высокая цена, отсутствие на рынке Украины	Высокая эффективность, одна таблетка в день (комплаенс)

связывают фосфор и выводят его из организма в виде нерасстворимых веществ (табл.).

Алюминийсодержащие фосфатбиндеры, несмотря на хорошую эффективность, в настоящее время практически не используются из-за высокого риска кумуляции алюминия с последующим развитием энцефалопатии и поражения костей (1C). Кальциевые биндеры при абсолютной экономической доступности нередко приводят к гиперкальциемии. В этой связи KDIGO 2009 рекомендуют при СКФ <60 мл/мин у пациентов с гиперфосфатемией в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии снижение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола либо аналогов витамина D (1B). Предлагается также уменьшение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов со СКФ <60 мл/мин и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня паратгормона сыворотки (2C). В этой связи в настоящее время для коррекции гиперфосфатемии чаще применяется севеламер.

К настоящему времени накоплено достаточно убедительных данных о высокой эффективности севеламера в снижении гиперфосфатемии. Вместе с тем достижение нормальных значений фосфатов призвано прежде всего уменьшить смертность пациентов. В одном из последних рандомизированных многоцентровых исследований INDEPENDENT (B. Di Iorio et al., 2012) проведено прямое сравнение эффективности кальция карбоната и севеламера у 212 больных ХБП (СКФ 59-15 мл/мин) в течение 36 мес. Было убедительно продемонстрировано снижение смертности от всех причин и комбинированной конечной точки «смертность или начало диализа» у пациентов, регулярно получавших севеламер. Возможно, это объясняется более высокой частотой коронарной кальцификации у лиц, получающих кальцийсодержащие фосфатные биндеры (R. Shantouf et al., 2010).

Пациентам с ХБП 1-2 стадии и остеопорозом и/или высоким риском переломов по критериям Всемирной организации здравоохранения KDIGO 2009 рекомендует такое же лечение, как и для общей популяции (1A), в т. ч. при СКФ <60 мл/мин, но с более низким уровнем доказательств (2B). При снижении СКФ <30 мл/мин с биохимическими нарушениями вследствие ХБП, низкой минеральной плотностью кости и/или патологическими переломами до назначения терапии антирезорбтивными препаратами, в частности бисфосфонатами, предлагается проведение дополнительного обследования с биопсией кости (2C).

В текущем году ожидается публикация обновленных рекомендаций KDIGO, посвященных диагностике и ведению пациентов с нарушениями фосфорно-кальцевого обмена при сниженной функции почек. Этот факт еще раз подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы и ее междисциплинарный характер.