



Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Л.В. ЕГШАТЯН, д. м. н., проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ,
д. м. н., проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ

В статье рассматриваются современные представления о механизмах развития сосудистой кальцификации при хронической болезни почек и ее связи с остеопорозом. Приведены данные о влиянии различных факторов на кальцификацию сосудов, обсуждаются возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – наиболее частое нарушение, возникающее при прогрессировании хронической болезни почек, которое развивается при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин/1,73м² в течение трех месяцев и более. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой адаптивную реакцию на нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП и проявляется экстраренальными осложнениями – почечной остеодистрофией и внескелетной кальцификацией [1, 2]. Известно, что кардиоваскулярные заболевания и поражение костей у пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) взаимосвязаны [3]. Сочетание сосудистых и костных нарушений значительно ухудшает качество жизни и сокра-

щает ее продолжительность у пациентов с ХБП.

В организме человека 99% всего кальция содержится в костях. Отложение его вне костей называется экстраренальной, или внескелетной, кальцификацией. Признаки внескелетной кальцификации были найдены при исследовании «ледяного человека», жившего 5000 лет назад [4].

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия являются важными звеньями патогенеза сосудистой кальцификации у уремических пациентов [5, 6]. Эти факторы непосредственно вызывают кальцификацию сосудов гладкомышечных клеток (СГМК) [7, 8]. Гиперфосфатемия приводит к увеличению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) [9], а также связана с развитием кальцифилаксии [10–12].

По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов начинается на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции, а у гемодиализных (ГД) пациентов, включая лиц молодого возраста, кальцификация выявляется в 40–92% случаев [13, 14]. W.G. Goodman и соавт. [10] установили, что почти у 90% ГД пациентов в возрасте 20–30 лет при спиральной компьютерной томографии обнаруживается кальцификация коронарных артерий, в то время как при сохранной функции почек она наблюдается лишь у 3 из 60 добровольцев того же возраста. При повторном обследовании больных через 18–24 месяца степень кальцификации артерий возрасла практически вдвое.

Нужно отметить: несмотря на одинаковые факторы риска, не у всех ГД пациентов развивается кальцификация [15, 16]. Многофакторный анализ [17] ГД пациентов продемонстрировал, что скорость сосудистой кальцификации положительно коррелирует с возрастом, с приемом кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов и отрицательно – с размером остеобластической поверхности. Гистоморфометрия показала, что сосудистая кальцификация ас-



социрована также с почечной остеодистрофией (ПОД) с низким обменом (адинамическая костная болезнь). Недавние исследования продемонстрировали: в результате ограничения приема кальций-содержащих фосфатсвязывающих препаратов более 50% пациентов с терминальной ХБП [18, 19] не достигают целевого уровня неорганического фосфата в крови [5, 6]. Следовательно, появление новых фосфатсвязывающих препаратов, не содержащих алюминий и кальций, открывает новые перспективы в предотвращении кальцификации [19, 20].

Впервые, еще в 1855 г., кальцификацию сосудов у пациентов с поражением почек описал R. Virchow. В 1979 г. L.S. Ibels и соавт. [21] показали высокую распространенность сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми людьми. Однако лишь недавно возник большой интерес к этой патологии, что обусловлено следующими факторами:

- появлением данных, доказывающих роль атеросклероза и артериосклероза в повышении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как в общей популяции [22, 23], так и среди диализных пациентов [15, 24];
- обнаружением остеобластоподобных клеток, стимулирующих внескелетную кальцификацию [16]. Показано, что индукция фосфатами трансформации СГМК в остеобластоподобные клетки играет главную роль в минерализации клеток, повышении содержания остеогенных белков [25];
- выявлением ключевых белков, стимулирующих или ингибирующих кальцификацию [26];
- установлением связи между ХБП, костной патологией и внескелетной кальцификацией [27]. Подтверждена обратная корреляция между сосудистой кальцификацией и плотностью костей у уремических пациентов [28], такая же ассоциация между остеопорозом и сосуди-

стой кальцификацией выявлена в общей популяции [29];

- пониманием того, что вмешательства для коррекции проявлений ВГПТ могут ускорить кальцификацию.

Из вышесказанного можно сделать вывод: сосудистая кальцификация является не только пассивным процессом с отложением кальция и фосфора, но и с активной оксификацией сосудистых структур [30, 31].

Кальцификация

При уремии различают 2 вида ремоделирования артерий – атеросклеротическое и артериосклеротическое, следовательно, различают интимальную/атеросклеротическую кальцификацию и кальцификацию средней оболочки (медия) эластичных артерий. Первый тип кальцификации – кальцификация интимы сосудов – протекает с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов [32]. Кальцификация интимы сосудов, особенно фиброзных бляшек, тесно связана с атеросклерозом [33–35], являясь «местом встречи биологии костей с хроническим воспалением в бляшках» [35] и «активным и регулируемым процессом, сходным с формированием костей» [36], который также может быть обнаружен в сердечных клапанах [37, 38]. Второй тип кальцификации (склероз Монкеберга (Monckeberg)) характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности эластических слоев медию сосуда.

Опубликован целый ряд обзорных статей, посвященных кальцификации сосудов и ее связи с диабетом, остеопорозом и менопаузой [33], механизмам кальцификации сосудов в контексте биологии костей [34] и связи между кальцификацией артерий и остеопорозом [39]. Кальцификация внескелетного вещества является комплексным и многофакторным процессом [40], который ограничен влиянием матричных протеинов [41] и регулируется ингибиторами и активаторами кальцификации и

формирования костей [42–44]. Изучаются молекулярные механизмы, определяющие склонность артерий и костей к кальцификации и связанные с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе [45] и атеросклеротических бляшках [33, 34, 36, 43, 46].

По данным аутопсии атеросклеротически измененных коронарных артерий у пациентов с терминальной ХБП показано, что по локализации и объему бляшки не отличались от контрольной группы, но кальцификация была более выражена при ХБП [47]. По толщине интимы группы также не различались, но толщина медию была больше у пациентов с ХБП. Авторы сделали вывод, что у пациентов с ХБП нет «ускоренного» атеросклероза, но более выражены процессы кальцификации.

Для понимания механизмов кальцификации при уремии и гиперфосфатемии S.M. Moe и соавт. [16] инкубировали бычьи СГМК с глицерофосфатом. Они подтвердили данные С.М. Giachelli [48] о том, что глицерофосфат вызывает экспрессию остеопонтина (OPN), повышает активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и усиливает минерализацию кости. Влияние уремии на экспрессию OPN и активность ЩФ было полностью подавлено фосфономической кислотой (фоскарнет), конкурентным ингибитором Na/Pi ко-транспортера. Однако при этом экспрессия Cbfa1 (ядерный связывающий фактор альфа-1) была частично подавлена [49], в результате чего не блокировалась дифференцировка СГМК в остеобластоподобные клетки. Cbfa1 стимулирует образование остеобластов из мезенхимальных клеток. При дефиците Cbfa1 снижается минерализация кости. Cbfa1 – ключевой регулятор сосудистой кальцификации у диализных пациентов, способствует экспрессии остеопонтина и коллагена I типа в участках интимальной и медиальной кальцификации артерий при ХБП, приводит к превращению СГМК в остеобластоподобные клетки [27, 49].

эндокринология



Кальцифилаксия

Термин «кальцифилаксия» введен в 1962 г. Н. Selye [50]. С 1960-х начали появляться данные об ишемическом некрозе периферических тканей, сосудистой кальцификации и кожных изъязвлениях у диализных пациентов и у пациентов после трансплантации почек с тяжелым ВГПТ [51]. Синдром напоминал модель, описанную Н. Selye, и был назван уремической кальцифилаксией. Гистопатологической особенностью уремической кальцифилаксии является сосудистая кальцификация, которая отсутствовала в модели Selye. В 1998 г. было рекомендовано переименовать данный синдром в кальцифицирующую уремическую артериопатию [52, 53], исключив из него повреждения кожи, вызванные системным васкулитом или гиперкоагуляцией без сосудистой кальцификации [53]. Кальцифилаксия распространяется и на внутренние органы: легкие, миокард и кишечник [54]. Гистопатологической особенностью кожи является отложение депозитов кальция в стенках мелких сосудов и артериол, эндovasкулярный фиброз, жировой некроз, кальцификация, инфильтрация нейтрофилов и макрофагов, что приводит к ишемическому некрозу [51, 55–57].

Неклассические кардиоваскулярные факторы у пациентов с хронической болезнью почек

Атеросклеротическое поражение сосудов у уремических пациентов развивается чаще и в более ранние сроки, чем в общей популяции [59, 60]. В связи с высокой смертностью больных от сердечно-сосудистых осложнений А. Lindner и соавт. [61] выдвинули гипотезу об ускорении атерогенеза при ХБП. В последние годы получены данные о том, что классические факторы развития атеросклероза (гипертония, диабет, дислипидемия, ожирение, пол, курение, наследственность) при уремии не столь значимы [62], и ведущая роль в этом процессе принадлежит уремическим токсинам. Среди них наиболее атеро-

генными считают конечные продукты гликозилирования, окись азота, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин, продукты оксидативного стресса [63]. Накопление их в процессе развития ХБП и неадекватность удаления при гемодиализе объясняют ускоренный атерогенез. В работах G.M. London, T.B. Drueke [64] и T. Savage и соавт. [65] у лиц с терминальной ХБП (возраст 50 лет) при УЗИ общих сонных артерий атеросклеротические бляшки были обнаружены в 50–60% случаев, тогда как у лиц без поражения почек, сопоставимых по полу, возрасту и уровню артериального давления, они выявлялись в 12–20% случаев. Уремические токсины увеличивают минерализацию СГМК и экспрессию Cbfa1/Runx2 и OPN вне зависимости от концентрации фосфатов. Кроме того, они способствуют увеличению секреции ключевого медиатора остеобластной дифференциации костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) гладкомышечными клетками, что приводит к усилению процесса оссификации [66].

Матричные белки и факторы, модулирующие эктопическую кальцификацию

Остеобласты, СГМК, адипоциты, фибробласты и хондроциты происходят из общих мезенхимальных клеток. Костный матрикс, синтезируемый остеобластами, состоит из коллагена I типа, большого количества неколлагеновых белков и веществ, проникающих в него из крови. К неколлагеновым белкам [45], содержащимся в костях и артериальной стенке, относятся BMP-2, сигнальный белок Wnts, остеоопонтин, матриксный Gla-протеин, остеокальцин, остеопротегерин, остеоонектин, фетuin-A. Как показывают исследования с усилением или выключением генов у мышей, эти неколлагеновые белки имеют важное значение для структуры костей, и многие из них также выявлены в интима артерий и клапане аорты, где они синтезируются сосудистыми клетками и регулируют каль-

цификацию и оссификацию [33–35, 37, 38, 43, 46, 67, 68]. Факторы транскрипции, такие как Cbfa1/Runx2, Msx2 и Sox9, способствующие дифференциации остеобластов из их мезенхимальных предшественников, также обнаружены в образцах кальцифицированных артерий в общей популяции и у пациентов с ХБП [16]. Они регулируют процесс кальцификации [68], влияя на фенотип остеокластов [37]. S. Jono и соавт. [69] показали, что СГМК минерализуются в присутствии глицерофосфата (донора фосфата) под влиянием Cbfa1.

Матриксный Gla-протеин (MGP)

MGP – белок семейства минералсвязывающих белков, включающего остеокальцин, коагулянты и антикоагулянты, содержащий γ -карбоксилированные остатки глутамата. MGP является витамин-К-зависимым белком. Будучи коферментом для глутаматкарбоксилазы, витамин К превращает глутамат в γ -карбоксиглутамат. Остатки Gla связывают кальций и включают в кристаллы гидроксипапатита [70]. Спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К может привести к снижению МПК [71–73]. K.G. Jie и соавт. [74] обнаружили, что снижение концентрации витамина К в крови у постменопаузальных женщин сопровождалось снижением МПК и кальцификацией атеросклеротических бляшек в брюшной аорте. Некарбоксилированный MGP был также выявлен в кальцифицированных атеросклеротических бляшках пожилых крыс [75]. Применение варфарина может усиливать кальцификацию сосудов у ГД пациентов [76]. Показано, что у мышей с поврежденным аллелем MGP развивается массивная кальцификация аорты и ее ветвей, приводящая к их разрыву и кровотечениям [77]. У этих мышей наблюдаются нарушения кальцификации хрящей, остеопения и переломы [77]. В кальцифицированных артериях выявляется уменьшение экспрессии маркеров СГМК и увеличение экспрессии Runx2 и OPN [78].



MGP имеет высокую аффинность к гидроксиапатиту, играет активную роль в патофизиологии остеопороза и предотвращении сосудистой кальцификации [79]. Эти данные указывают на то, что в норме MGP участвует в формировании костей и ингибирует кальцификацию. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации СГМК. R. Wallin и соавт. отметили, что многие из механизмов, способствующих кальцификации артерий (например, недостаточность витамина К или окислительный стресс), могут действовать посредством модификации MGP, снижая его способность блокировать BMP-2, что приводит к усилению минерализации [80].

Экспрессия MGP, искусственно вызванная в СГМК мышей с недостаточностью MGP, препятствовала процессу кальцификации артерий, при этом минерализация хрящей сохранялась [81]. M.Y. Speeg и соавт. [82] также описали эксперимент с мышами, у которых имела место мутация MGP. Их скрещивали с мышами, у которых присутствовала мутация гена OPN, при этом отмечено снижение выживаемости и значительное усиление кальцификации сосудов, более выраженное, чем при изолированной недостаточности MGP, что указывает на важность OPN в качестве «ингибитора кальцификации».

Остеокальцин (OC)

В исследовании на мышках с недостаточностью OC [83] было выявлено увеличение костной массы. Авторы пришли к выводу, что OC в норме ограничивает формирование костей остеобластами, не снижая при этом резорбции или минерализации костей остеокластами.

Остеопротегерин (OPG)

OPG является частью системы, посредством которой остеобласты модулируют остеокластогенез. OPG ингибирует дифференциацию остеокластов и является

ключевым модулятором костной резорбции путем связывания лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Подобно MGP и фетуину-А, OPG является ингибитором эктопической кальцификации [84].

M.P. Whyte и соавт. выявили делецию гена, кодирующего OPG, у людей с тяжелыми деформациями скелета, рассматриваемыми в качестве ювенильной формы болезни Педжета [85], которые, по мнению S.M. Krane, следует называть ювенильным кортикальным деформирующим гиперостозом (hyperostosis corticalis deformans juvenilis) [86].

OPG также является модулятором кальцификации в стенке сосудов, что подтверждается тем, что у мышшей с делецией гена OPG развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [87]. Показано, что в кальцифицированных артериях имеется экспрессия OPG [88]. OPG ингибирует активность ЦФ в аорте и предотвращает кальцификацию меди, возможно, благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный воспалительный процесс в стенке сосуда [89].

M. Schoppet и соавт. [90] отметили, что «OPG может являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза». Введение OPG взрослым мышам при его недостаточности тормозило развитие остеопороза, но не снижало уровень кальцификации; только введение генов OPG благоприятно воздействовало как на артерии, так и на кости [84].

S. Kiechl и соавт. [91] выявили сильную положительную корреляцию между повышением уровня OPG, атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью.

Данные о том, что при однократном подкожном введении OPG быстро и значительно снижается уровень маркеров костной резорбции, открывают возможности применения OPG в лечении остеопоро-

за с повышенной резорбцией [92]. Сверхэкспрессия OPG у трансгенных мышшей снижала резорбцию костной ткани и предотвращала кальцификацию сосудов [84].

В норме экспрессия RANKL в сосудах отсутствует, но она была выявлена у OPG-дефицитных мышшей [84] и в аортальных клапанах людей с кальцифицированным аортальным стенозом [93]. Процессы костной резорбции и сосудистой кальцификации могут быть связаны с повышенным уровнем RANKL [93]. К настоящему времени получены убедительные доказательства антирезорбтивного и противовоспалительного действия человеческого антитела к RANKL (деносумаб) при остеопорозе. Теоретически нельзя исключить положительного эффекта этого препарата в предотвращении кальцификации сосудов.

Остеопонтин (OPN)

OPN – основной неколлагеновый матриксный белок костей, экспрессирующийся в минерализованных тканях, подавляющий образование гидроксиапатита и активирующий функцию остеокластов [94]. В неизмененных сосудах OPN не экспрессируется, но в изобилии представлен в кальцифицированных артериях. OPN синтезируется в ответ на повреждение сосудов [83]. Медиаторы воспаления вызывают расщепление OPN с формированием фрагментов, способствующих хемотаксису Т-клеток и моноцитов/макрофагов к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам [96]. При ИБС OPN обнаружен в кальцифицированных атеросклеротических бляшках [97, 98]. Кальцификация створок аортального клапана, пересаженных мышам без OPN, происходила быстрее, чем у мышшей контрольной группы [99]. Как показано выше, при скрещивании мышшей с мутациями генов OPN и MGP кальцификация сосудов усиливается, что указывает на важное значение OPN как «ингибитора кальцификации» [82].

В костной ткани фосфорилирование OPN способствует дифферен-



цировке остеобластов [96]. Повышенная экспрессия OPN снижает содержание минералов в результате угнетения BMP-2, который усиливает кальцификацию и формирование костей [95]. Резорбция костей, вызванная ПТГ, зависит от OPN [100]. Минерализацию, связанную с OPN, можно модулировать у мышей с недостаточностью белка, связанного с рецептором к ЛПНП, у которых диета с высоким содержанием жира способствовала кальцификации аортальных клапанов. Терипаратид (1–34 фрагмент ПТГ) способствовал синтезу OPN в ткани клапанов, что сопровождалось снижением кальцификации створок [101]. В культуре аортальных гладкомышечных клеток быка добавление органического фосфата способствовало минерализации в результате появления клеток с остеогенным фенотипом, экспрессировавших *Cbfa1*, OPN и ОК [78].

Фетуин-А

(гликопротеин $\alpha 2$ -Heremans-Schmid)

Гликопротеин $\alpha 2$ -Heremans-Schmid (AHSG), также известный как фетуин-А, является кальций-связывающим белком, синтезируется преимущественно в печени. Большое количество этого белка обнаружено в сыворотке эмбриона [102]. Если MGP, OPN и OPG являются локальными факторами, которые функционируют в пределах сосудистой стенки, то фетуин-А – циркулирующий ингибитор сосудистой кальцификации. Фетуин-А действует как «пылесос», очищая плазму от «лишних» молекул кальция и фосфора. СГМК способны депонировать сывороточный фетуин-А. Этот процесс усиливается внеклеточным кальцием (но не фосфатами). Ингибирование фетуином-А процесса кальцификации реализуется путем формирования растворимых коллоидных микросфер, содержащих фетуин-кальций-фосфатные комплексы, в циркулирующей крови [103]. Снижение уровня фетуина-А у ГД пациентов связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности [104] и ослабленной *ex vivo* спо-

собностью ингибировать преципитацию гидроксиапатита [105]. Снижение уровня фетуина-А является следствием воспаления [106]. Экспериментальные мыши с дефицитом фетуина-А фенотипически нормальны, но у них развивается массивная эктопическая кальцификация на фоне высокоминеральной и богатой витамином D диеты по сравнению с контрольной группой [107]. Эктопическая кальцификация у этих мышей наблюдается почти во всех мягких тканях миокарда, почек, легких, языка, кожи, сосудов (кроме аорты) [107].

Костный морфогенетический белок 7 (BMP-7)

BMP-7 – часть семейства костных морфогенетических белков. Он экспрессируется в собирательных трубочках почек, имеет большое значение в развитии почек, скелета и сетчатки глаза. Экспрессия BMP-7 снижается при острой ишемии почек [108, 109] и диабетической нефропатии [109, 110]. При ХБП и ПОД лечение BMP-7 восстанавливает нормальную функцию остеобластов [111, 112], как при повышенном, так и низком метаболизме костной ткани. BMP-7 увеличивает объем распределения фосфора, приводя к уменьшению содержания фосфата в сыворотке и таким образом предотвращая кальцификацию сосудов. У мышей с недостаточностью BMP-7, связанного с рецептором к ЛПНП, у которых диета с высоким содержанием жира способствовала кальцификации интимы, введение BMP-7 сопровождалось снижением кальцификации [113]. У этих мышей при ХБП развивается ПОД с низким уровнем костного метаболизма, нормализация которого связана с ограничением фосфата [111].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23, ФРФ-23)

FGF-23 – белок с молекулярным весом 30 кДа, продуцируется в основном остеоцитами, преимущественно действует как фосфатурический фактор, супрессор

активности 1α -гидроксилазы и стимулятор секреции ПТГ, что инициирует новый гормональный каскад, защищающий организм от гиперфосфатемии на ранних стадиях ХБП [114–116]. Учитывая, что витамин D является мощным регулятором генной транскрипции FGF-23, использование аналогов витамина D в больших дозах при ХБП может привести к увеличению уровня FGF-23 [117].

FGF-23 вовлечен также в патогенез аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита [118] и опухоль-индуцированной остеомалации [119]. Гомозиготные мыши с нуль-мутацией умирали в течение 13 недель после рождения, аутопсия показала массивную кальцификацию сосудов и почек с увеличением уровня мочевой кислоты. Сосудистая кальцификация, связанная с дефицитом FGF-23, была предотвращена гипофосфатной диетой или восполнением дефицита 1α -гидроксилазы [120]. Целенаправленная делеция FGF-23 гена приводит к гиперфосфатемии, гиперкальцемии, снижению ПТГ и низкообменной остеопении с накоплением остеоида [121]. Недавние исследования показали, что FGF-23 является сильным предиктором смертности ГД пациентов и, вероятно, биомаркером метаболизма фосфата в сосудистой кальцификации [122].

Белок klotho

Klotho – протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек [123]. Экспериментально М. Куро-о установлено, что трансмембранная форма klotho является ко-рецептором для FGF-23 и участвует в регуляции обмена фосфора, кальция и витамина D. Поскольку повышение уровня сывороточного FGF-23 у больных ХБП предшествует гиперфосфатемии, резистентность к FGF-23 может быть одним из ранних проявлений нарушения метаболизма фосфора. Предполагается, что развитие резистентности к FGF-23 вызвано снижением почечной экспрессии klotho. Таким обра-



зом, низкий уровень экспрессии *klotho* в почках может быть фактором неблагоприятного отдаленного прогноза у диализных пациентов [124].

Препараты, влияющие на минерально-костные нарушения

Витамин D

Препараты витамина D и его активные метаболиты широко используются для коррекции проявлений ВГПТ. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тонкой кишке, костях, почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, СГМК, клетках костного мозга, лимфоцитах [125, 126]. Оказалось, что активные метаболиты витамина D влияют на пролиферацию СГМК, процессы гемокоагуляции, фибринолиза и сосудистой релаксации [126].

Прием больших доз активных метаболитов витамина D ведет к развитию гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что увеличивает риск сосудистой кальцификации [127, 128]. Молекулярные исследования показали, что витамин D усиливает кальцификацию, повышая активность ЩФ и экспрессию *OPG*, способствует увеличению соотношения *RANKL/OPG* в бычьих СГМК дозозависимым образом [129, 130]. Витамин D подавляет также секрецию связанного с ПТГ пептида (PTHrP). Поскольку PTHrP – эндогенный ингибитор кальцификации, уменьшение его количества может являться ключевым фактором в патогенезе сосудистой кальцификации. Исследования свидетельствуют о способности кальцитриола как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию СГМК опосредованно через воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [131].

При индуцированной ХБП у мышей с выключенным геном LDL-рецепторов (у которых при кормлении богатой холестерином пищей развивается кальцификация клапанов аорты) терапия кальцитриолом и парикальцитолом продемонстрировала дозо-

зависимый эффект. В дозах, достаточных для подавления ВГПТ, активаторы VDR защищали от кальцификации аорты, однако более высокие дозы стимулировали кальцификацию [132]. Активаторы VDR увеличивают остеобластную поверхность кости и стимулируют остеогенез (парикальцитол в большей степени, чем кальцитриол), следовательно, активаторы VDR могут защитить аорту от кальцификации при ПОД с низким обменом [133].

В ретроспективном анализе данных более 60 000 ГД пациентов показано, что применение парикальцитола по сравнению с кальцитриолом имеет 16-процентное преимущество в выживании [134]. Парикальцитол обладает значительно меньшей способностью увеличивать уровень кальция и фосфора в крови по сравнению с кальцитриолом и доксакальциферолом, что обусловлено различиями в кишечной абсорбции [135]. На преclinical модели крыс E. Slatopolsky и соавт. [136] продемонстрировали, что при лечении парикальцитолом кишечная абсорбция кальция и фосфора снижалась по сравнению с эквивалентными дозами кальцитриола. Преимуществом парикальцитола по сравнению с кальцитриолом, кроме способности умеренно повышать уровни фосфата и кальция, является более высокий кальцитриол-неклассический потенциал, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы [137] или ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток [138].

M. Hirata и соавт. [139] оценили эффективность 22-оксакальцитриола (ОСТ), аналога кальцитриола с меньшим кальциемическим эффектом, в коррекции ВГПТ и кальцификации мягких тканей у нефрэктомированных (субтотально) крыс. Результаты показали аналогичный с кальцитриолом эффект подавления ПТГ, при этом снижение остаточной функции почек, тубулоинтерстициальные изменения, нефрокальциноз и кальцификация сосудов у крыс,

получающих ОСТ, были значительно ниже, чем у животных, которым вводили кальцитриол [139]. Все существующие на сегодняшний день аналоги витамина D, включая новые препараты, в той или иной степени обладают свойством увеличивать уровень кальция или фосфата в крови, но этот эффект не выше, чем у кальцитриола или альфакальцидола [140].

Фосфат-связывающие препараты

Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и ПТГ, но при этом увеличивают риск

Особенностью кальцимитетиков, отличающей их от препаратов витамина D, является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевого произведения (путем уменьшения количества внеклеточного кальция и фосфора).

гиперкальциемии [141] и кальцифилаксии [142], поскольку 20–30% поступившего кальция поступает в кровотоки [143].

В 1978 г. L.S. Ibels и соавт. [21] показали, что у нефрэктомированных (субтотально) крыс ограничение приема фосфата способствует сохранению функции почек. Два года спустя была доказана нефротоксичность фосфата у крыс [144]. Гиперфосфатемия при ХБП вызывает ВГПТ и нефрокальциноз [145].

В 1980 г. M. Walser [146] обнаружил, что прием карбоната кальция повышает концентрацию креатинина сыворотки через 2–4 недели после лечения. Позже С.Н. Hsu [147] показал, что у диализных пациентов положительный кальциевый баланс приводит к кальцификации мягких тканей.

Учитывая все осложнения при применении кальций- и алюминий-содержащих фосфат-связывающих препаратов, были созданы препараты, не абсорбирующие кальций



и не содержащие алюминий, – севеламер и карбонат лантана. Они эффективно понижают уровень фосфора сыворотки и могут оставаться на определенное время увеличение уровня ПТГ, но прямо не влияют на его секрецию [148–151]. У субтотально нефрэктомированных крыс M. Cozzolino и соавт. [152] сравнили эффекты севеламера и карбоната кальция в коррекции фосфата, ВГПТ и почечной кальцификации [153]. Результаты показали, что севеламер, как и карбонат кальция, снижает уровень фосфата и ПТГ, при этом он не увеличивает уровень кальция, уменьшает фосфорно-кальциевое производство и предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. У крыс, получавших севе-

ламер эффективнее на начальных стадиях ХБП, когда гиперфосфатемия незначительна.

Кальцимитетики

Особенностью кальцимитетиков, отличающей их от препаратов витамина D, является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевого производства (путем уменьшения количества внелеточного кальция и фосфора) [156–159]. Длительный прием цинакальцета у диализных пациентов дает стойкий долгосрочный эффект снижения уровня ПТГ и фосфорно-кальциевого производства. Через 4 года терапии рекомендованные K/DOQI целевые показатели ПТГ были достигнуты у 65%, кальция – у 60% пациентов [160, 161]. В исследовании ECHO [162] доля пациентов, достигших рекомендованных K/DOQI целевых показателей по сравнению с исходным состоянием к 12-му месяцу, составила 28% для ПТГ, 68% для СахР производства. К концу исследования RENISET [163] почти половина пациентов (47%) достигли уровня ПТГ < 300 пг/мл.

В настоящее время не решен вопрос, все ли эффекты кальцимитетиков на риск сердечно-сосудистых заболеваний связаны со снижением уровня ПТГ, кальция и фосфорно-кальциевого производства или они кроме этого оказывают непосредственное воздействие на сосудистую стенку и липидный обмен. В сосудах [164] и жировой ткани [165] также содержатся кальций-чувствительные рецепторы, через которые кальций оказывает модулирующее действие на тонус сосудов [164] и подавляет дифференцировку преадипоцитов [165]. Таким образом, кальцимитетики могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза [166].

С внедрением цинакальцета в клиническую практику стало возможным влиять на исходы ВГПТ. При дополнительном анализе [167] клинических исследований по применению цинакальцета отмечено снижение риска перело-

мов на 64% по сравнению с базисной терапией. Н.Н. Malluche и соавт. [168] показали, что цинакальцет значительно снижает уровень N-телопептида сыворотки (маркера костной резорбции) по сравнению с контрольной группой, хотя при исследовании костных биоптатов не было различий между пациентами, получавшими цинакальцет и базисную терапию. Появились также данные о положительном влиянии цинакальцета на минеральную плотность костей (МПК). В исследовании Y.H. Lien и соавт. [169] показан достоверный прирост МПК в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). При этом динамики в отношении трубчатых костей (позвоночник) не наблюдалось.

Связь применения цинакальцета со снижением количества паратиреоидэктомии на 93%, переломов на 54%, госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии на 39% в сравнении с плацебо была продемонстрирована J. Cunningham и соавт. [170] в метаанализе данных четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента).

Влияние цинакальцета на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий было оценено в обсервационном исследовании G.A. Block и соавт. [171]. Исследование, проводившееся с участием 19 186 пациентов в течение 26 месяцев, показало, что прием цинакальцета (Мимпара) значительно снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность любой этиологии у ГД пациентов. В рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [172] с участием 360 ГД пациентов с ВГПТ было показано, что сочетание цинакальцета с низкими дозами витамина D может ослабить прогрессирование сосудистой кальцификации (особенно клапанов сердца). Влияние препарата на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин в настоящее время изучается в рандомизационном исследовании EVOLVE. Ⓞ

Исследование, проводившееся с участием 19 186 пациентов в течение 26 месяцев, показало, что прием цинакальцета (Мимпара) значительно снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность любой этиологии у ГД пациентов.

ламер, нефрокальциноз был менее выражен по сравнению с нелечеными уремическими крысами или животными, получающими карбонат кальция. Нужно отметить, что степень тубулоинтерстициального фиброза была также заметно ниже на фоне севеламера [153].

У крыс с аденин-индуцированной почечной недостаточностью севеламер уменьшает аортальную кальцификацию и улучшает течение ПОД [154]. По данным A.J. Collins и соавт. [155], в течение 17 месяцев наблюдения частота госпитализаций у ГД пациентов, принимающих севеламер, была ниже, чем у пациентов группы контроля.

G.M. Chertow и соавт. [18] в результате четырехлетнего наблюдения пришли к выводу, что севе-