

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

44
2013

урология и нефрология



**ИЗБРАННЫЕ
ВОПРОСЫ
НЕФРОЛОГИИ**

СПЕЦЫПУСК

Новая версия 5008 CorDiax

Превосходя ожидания



Cardioprotective Haemodialysis **SPOT**

Новая версия 5008 CorDiax

Новая эра безопасности в гемодиализе для максимальной кардиопротекции, уменьшения сердечно-сосудистых осложнений и смертности:

- **AutoSub plus** – увеличение объема замещения во время ГДФ ONLINE для достижения максимального терапевтического эффекта теперь возможно без риска для пациента и с минимальными усилиями со стороны персонала.
- **MIXED HDF** – уникальная возможность высокоэффективного конвективного транспорта в безопасном для пациента режиме. MIXED HDF предотвращает риск гемоконцентрации и тромбирования фильтра в условиях повышенной вязкости крови благодаря комбинации режимов пост- и предилюции.
- Инновационный **мониторинг венозного доступа** – новый стандарт в безопасности процедуры диализа.

5008 CorDiax – в фокусе кардиопротективной терапии



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Германия · Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191

Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 117630, Россия, Москва, ул. Воронцовские пруды, д. 3 · Тел./факс (495) 789 6455

e-mail: represent.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.fresenius.ru · http://russia.fmc-ag.com

Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485 · Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369 · Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623



*Валентин Михайлович ЕРМОЛЕНКО,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры нефрологии и гемодиализа
РМАПО Минздрава России*

Уважаемые коллеги и дорогие читатели!

20–24 ноября состоится одно из важнейших для нефрологов ежегодных событий – «Неделя нефрологии в Москве». Традиционно в рамках этого форума пройдут XII Международная школа-семинар по нефрологии и VIII Конференция Российского диализного общества. Журнал «Эффективная фармакотерапия» подготовил к данному мероприятию тематический номер, в котором освещены некоторые важные вопросы терапии нефрологических заболеваний.

Все еще сильна инерция, относящая заболевания почек к редкой патологии, лечение которой является уделом узких специалистов. Однако, по данным последних эпидемиологических исследований, хронической болезнью почек (ХБП) страдает практически каждый десятый житель Земли. Более того, на сегодняшний день не вызывает сомнений тесная взаимосвязь сердечно-сосудистых, эндокринных и обменных заболеваний с патологией почек. Умение своевременно диагностировать заболевания почек, знать принципы их терапии очень важно для врачей первичного звена, в ведении которых оказывается подавляющее число таких пациентов.

В последние годы динамично развивается раздел нефрологии, изу-

Вступительное слово

чающий минеральные и костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП). Постоянно появляются новые данные о патогенетических взаимосвязях между нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза и сердечно-сосудистой патологией у уремиков. Теме МКН-ХБП посвящены три статьи выпуска. В обзоре О.Н. Ветчинниковой представлен современный взгляд на развитие, клинику и алгоритмы лечения вторичного гиперпаратиреоза с использованием инновационных препаратов. М.С. Новикова не только характеризует особенности МКН-ХБП у больных сахарным диабетом, но и приводит новейшие данные о таких важных регуляторах фосфорно-кальциевого обмена, как фактор роста фибробластов 23 и белок Клото. Н.А. Михайлова фокусирует внимание на неоднозначной проблеме применения бисфосфонатов в лечении нарушений минерального и костного метаболизма у больных с уремией. Препараты этой группы известны давно, широко применяются и хорошо себя зарекомендовали в лечении остеопороза различного генеза у больных с сохранной функцией почек, но существует много ограничений (как обоснованных, так и преувеличенных) для их применения у больных с почечной недостаточностью. В статье предпринята попытка разобраться в накопленном к настоящему времени опыте использования бисфосфонатов в коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП. В двух статьях затронуты вопросы организации правильного питания пациентов с существенным снижением функции почек (III–V стадии ХБП), находящихся на заместительной почечной терапии. Адекватная диета в сочетании с препаратами, обеспечивающими оптимальный азотистый баланс и корректирующими уровень фосфатов в крови, является не просто рекомендацией, а одной из главных стратегий,

позволяющих затормозить прогрессию ХБП, повысить качество и продолжительность жизни больных. Понимание патогенетически обоснованных принципов нутриционной поддержки пациентов с почечной недостаточностью позволяет более эффективно и рационально использовать имеющиеся в нашем арсенале средства и добиться лучшего взаимопонимания с больным (что немаловажно для успешного лечения).

Профессор А.Ю. Николаев в своем обзоре осветил проблему острой почечно-печеночной недостаточности, которая не часто обсуждается на страницах медицинских журналов, но весьма актуальна для клинической практики. Кратко изложенные, но тем не менее достаточно полные сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинике и лечении острой почечно-печеночной недостаточности помогут практикующим врачам в постановке диагноза и выборе терапевтической тактики при данной патологии.

Искренне надеюсь, что материал этого номера «Эффективной фармакотерапии» будет интересен и полезен для наших читателей. Кроме того, хочу сообщить всем авторам и читателям, что журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) – национальную информационно-аналитическую систему, позволяющую осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, а также уровня научных журналов. Еженедельное обновление базы данных РИНЦ способствует увеличению не только индекса цитирования научных публикаций в журналах линейки «Эффективная фармакотерапия», но и показателя цитируемости наших авторов, что обеспечивает эффект синергии и повышает авторитет издания в научном мире. ☺



Российская неделя здравоохранения



23-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Центральный выставочный
комплекс «Экспоцентр»,
Москва, Россия

9—13 декабря 2013

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.пф

12+



Эффективная фармакотерапия.
44/2013. Урология и нефрология.
Спецвыпуск «Избранные вопросы
нефрологии»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОВОРДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

докт. мед. наук, проф. В.М. ЕРМОЛЕНКО

Редакционный совет направления

«Урология и нефрология»:

О.И. АПОЛИХИН, В.В. БОРИСОВ,

А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,

Т.И. ДЕРЕВЯНКО, А.А. КАМАЛОВ,

В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Р.С. КОЗЛОВ,

Б.К. КОМЯКОВ, К.Л. ЛОКШИН,

Н.А. ЛОПАТКИН, О.Б. ЛОРАН,

А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,

Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

С.Б. ПЕТРОВ, Д.Ю. ПУШКАРЬ,

В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис». Тираж: 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

**Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.**

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Диетотерапия при ХБП

- В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА
Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов 6
- Е.В. ШУТОВ
Питание больных, получающих лечение диализом 12

Острая почечно-печеночная недостаточность

- А.Ю. НИКОЛАЕВ
Острая почечно-печеночная недостаточность: этиология, патогенез
и заместительная терапия 22

Патогенез и лечение минерально-костных нарушений при ХБП

- О.Н. ВЕТЧИННИКОВА
Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек 26
- Н.А. МИХАЙЛОВА
Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений
при хронической болезни почек: обзор 40
- М.С. НОВИКОВА, Т.Е. РУДЕНКО, О.М. КОТЯШКОВА, М.Б. АНЦИФЕРОВ
Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом
и хронической болезнью почек 46

Effective pharmacotherapy. 2013.
Issue 44. Urology and Nephrology.
Special issue 'Selected Problems
in Nephrology'

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

V.M. YERMOLENKO, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, V.V. BORISOV,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, A.A. KAMALOV,

V.A. KOVALEV, M.I. KOGAN,

S.Yu. KALINCHENKO, R.S. KOZLOV,

B.K. KOMYAKOV, K.L. LOKSHIN,

N.A. LOPATKIN, O.B. LORAN,

A.G. MARTOV, A.M. MILLER,

N.A. MIKHAYLOVA, T.S. PEREPANOVA,

S.B. PETROV, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, A.Z. VINAROV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

T. FALEYEVA

med1@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Diet in chronic kidney disease

- V.M. YERMOLENKO, N.N. FILATOVA
Nephroprotective role of low-protein diet: evolution of opinions 6
- Ye.V. SHUTOV
Nutrition in dialysis patients 12

Acute renal-hepatic failure

- A.Yu. NIKOLAYEV
Acute renal-hepatic failure: etiology, pathogenesis and substitutive therapy 22

Pathogenesis and treatment of mineral and bone disorder – chronic kidney disease

- O.N. VETCHINNIKOVA
Hyperparathyroidism in chronic kidney disease 26
- N.A. MIKHAYLOVA
Bisphosphonates in the treatment of mineral and bone disorder in chronic kidney disease: a review 40
- M.S. NOVIKOVA, T.Ye. RUDENKO, O.M. KOTYASHKOVA, M.B. ANTSIFEROV
Mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease 46

DISCOVERYMED

VIII Междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ

с сателлитными симпозиумами
по онкоурологии и онкогинекологии



27 ноября 2013 г. с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 1 ноября 2013 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте urgnym@index.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).
Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.

!!!
Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»,
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>





Нефропротективная роль малобелковой диеты: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

В статье приведен обзор результатов исследований, отражающий эволюцию взглядов на ограничение потребления белка с целью замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности. Обсуждается опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов на фоне соблюдения малобелковой диеты.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, эссенциальные аминокислоты и их кетоаналоги

Еще в XIX веке L. Beale (1869) [1] отмечал благоприятное влияние ограничения потребляемого белка на состояние больных с нарушением функции почек. В начале XX века F. Volhard (1914) [2] указывал, что у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) «возможно отсрочить» на длительный период повышение концентрации мочевины в крови, уменьшив потребление азота до 3–5 г/сут (20–30 г/сут белка). В ряде случаев на фоне малобелковой диеты у больных удавалось снизить уровень мочевины в крови, что сопровождалось исчезновением симптомов уремической интоксикации. J.W. Smith (1926) установил, что краткосрочная малобелковая диета не оказывала отрицательно-го влияния на состояние здоровых

людей и больных почечной недостаточностью [3].

При физиологической норме потребления белка (1 г/кг массы тела) уровень мочевины в крови начинает повышаться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 25 мл/мин/1,73м² [4]. В целом продукция мочевины в организме пропорциональна потреблению белка: метаболически детерминировано, что из 100 г пищевого белка образуется 30 г мочевины. У крыс после субтотальной нефрэктомии ограничение потребления белка позволяло снизить уровень мочевины и других азотистых метаболитов в сыворотке, улучшить липидный профиль [5], уменьшить продукцию тромбксана, предупреждая вазоконстрикцию [6], снизить уровень фосфора в крови и выраженность

вторичного гиперпаратиреоза [7–10]. Сохранность остаточной почечной ткани у животных в определенной степени была обусловлена снижением в коре почки продукции аммония и меньшей активацией комплемента, оказывающего повреждающее воздействие на почечную ткань [11]. Снижение пищевой белковой нагрузки и связанное с этим уменьшение продукции мочевины избавляют пациентов с нарушенной функцией почек от уремического гастрита, колита, кожного зуда и других симптомов, обусловленных ретенцией в организме продуктов белкового метаболизма. В силу этого основной целью малобелковой диеты, предложенной в 1963 г. С. Giordano [12], было улучшение качества жизни больных с ХПН (IV и V стадии хронической болезни почек (ХБП) с СКФ < 15 мл/мин/1,73м²) за счет избавления от симптомов уремической интоксикации [13–15]. Характеризуя предложенную диету, С. Giordano писал: «Диета, содержащая 20–30 г белка в суточном рационе, безвкусна, трудно исполнима, однако ее строгое соблюдение сопровождается впечатляющим клиническим улучшением». Следует отметить, что в настоящее время благодаря большому разнообразию и до-



ступности множества продуктов с дозированным содержанием белка соблюдение малобелковой диеты стало гораздо менее обременительным, несложным и достаточно привлекательным для пациентов.

Через год после выхода в свет работы С. Giordano была опубликована статья С. Giovanetti и Q. Maggiore [16], в которой авторы отмечали, что диета, содержащая 24–25 г белка в суточном рационе, в сочетании с эссенциальными аминокислотами, не только предупреждает у больных появление уремических симптомов, но и при невозможности проведения заместительной почечной терапии способна продлевать жизнь, а на более ранних стадиях ХБП – замедлять прогрессирование нефропатии.

Эти основополагающие работы индуцировали множество последующих исследований. Было установлено, что соблюдение больными малобелковой диеты уменьшает уровень паратгормона, снижает в крови концентрацию фосфатов [17, 18, 19, 20], повышает продукцию кальцитриола [21], нормализует содержание оксалатов [22], тестостерона [23], липидный обмен [24, 25], повышает чувствительность к инсулину при диабетической нефропатии [26], улучшает фагоцитоз [27], уменьшает протеинурию [28], продукцию свободных радикалов кислорода [29] и потребность в эритропоэтине [30]. Одновременно было показано, что такая малобелковая диета сохраняет нутритивный статус больных, не вызывает снижения альбумина сыворотки [31, 32], способствует снижению продукции уремических токсинов, и в частности индоксилсульфата [33].

Увлечение малобелковой диетой, достигшее своего апогея в 1990-х гг., временно пошло на убыль после опубликования результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – модификация диеты при почечной болезни) [34]. В этом крупном и по современным меркам исследовании участвовали

840 больных. В группу А были определены 585 больных с СКФ от 25 до 55 мл/мин/1,73м², которые должны были придерживаться питания с обычным содержанием белка (1,3 г/кг/сут) или ограничивать поступление белка до 0,58 г/кг/сут. В группу В вошли 255 больных с СКФ от 13 до 24 мл/мин/1,73м², им была рекомендована малобелковая диета с поступлением белка до 0,58 г/кг/сут или 0,28 г/кг/сут соответственно. Пациенты группы В также дополнительно получали эссенциальные аминокислоты и кетоаналоги незаменимых аминокислот, не содержащие азота. Кроме того, в исследовании оценивалась зависимость темпа развития почечной недостаточности от уровня артериального давления: в исследование включались пациенты как с нормальным артериальным давлением (120/80 мм рт. ст., среднее давление 92 мм рт. ст.), так и с артериальной гипертензией (140/90 мм рт. ст., среднее давление 107 мм рт. ст.).

Некоторое замедление прогрессирования ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения отмечено только у больных, соблюдавших малобелковую диету с очень низким содержанием белка и применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, однако результат оказался статистически не значимым ($r = 0,07$). Не наблюдали влияния на сроки появления уремических симптомов и перевода больных на заместительную почечную терапию, а также на смертность. По результатам исследования MDRD было рассчитано, что больным группы А для отсрочки заместительной почечной терапии на 1 год требуется соблюдать малобелковую диету в течение 9 лет, а больным группы В для отсрочки заместительной почечной терапии на 8 месяцев – в течение 4 лет [35]. В то же время было установлено, что жесткое контролирование артериальной гипертензии в течение 10,4 года замедляло перевод на заместительную почечную терапию на 1,2 года. Сочетание малобелковой диеты и контроля артериаль-

ного давления увеличивало эти сроки до 2,5 лет, подтверждая, что прогрессирование почечной недостаточности – многофакторный процесс, следовательно, необходимо учитывать даже малозначимые на первый взгляд факторы, замедляющие ухудшение состояния пациентов.

Результаты исследования MDRD в течение ряда лет после опубликования стали предметом многочисленных анализов и обсуждений. На основании определения содержания мочевины в моче выяснилось, что фактическое потребление белка составляло 0,71 против рекомендованных 0,58 г/кг/сут и 1,11 против 1,3 г/кг/сут у пациентов группы А и 0,48 против 0,28 г/кг/сут и 0,72 против 0,58 г/кг/сут у больных группы В. Недостаточными оказались и сроки наблюдения за больными. Кроме того, 25% пациентов, включенных в исследование, страдали наследственным поликистозом почек, тогда как в общей популяции их доля не превышает 10%. Проведенный перерасчет с учетом фактического потребления белка выявил значимое замедление прогрессирования на фоне малобелковой диеты. При использовании регрессионной модели было установлено, что у больных группы В уменьшение потребления белка на 0,2 г/кг/сут приводило к замедлению снижения СКФ на 1,15 мл/мин/1,73м² в год и на 51% уменьшало вероятность развития конечной стадии ХПН или смерти пациента [37].

Еще раньше было показано, что ограничение потребления белка у животных с субтотальной нефрэктомией за счет уменьшения тонуса афферентной артериолы снижает интрагломерулярное давление и гиперфильтрацию в ремнантных клубочках [38, 39], а также повышает выживаемость животных [40]. Одновременно как у животных, так и у больных ХБП [41] на 25% снижается протеинурия, являющаяся одним из факторов прогрессирования нефропатии. Повышенный белок в моче на фоне малобелковой



диеты реже наблюдается и у пациентов с нефротическим синдромом [42]. Антипротеинурический эффект малобелковой диеты растет при замене животного белка на растительный [43] и при дополнительном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [44, 45]. Эти и ряд других исследований послужили основанием для реабилитации малобелковой диеты, которая, как было показано, также способствует улучшению липидного профиля сыворотки у больных с ХПН [46] и уменьшает резистентность к инсулину [47].

Особого внимания заслуживает взаимосвязь малобелковой диеты и фосфорно-кальциевого обмена. В 1 г белка содержится 13 мг фосфата, из которых в желудочно-кишечном тракте абсорбируется 40–80%, причём из растительного белка всасывается меньше фосфата, чем из животного. Как показали S.M. Мое и соавт. (2011) [48], малобелковая диета, содержащая растительный белок, способствует снижению не только фосфата в сыворотке, но и уровня фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) на 28%, в то время как на фоне потребления животного белка уровень FGF-23 повышается на 40%. Замена в малобелковой диете животного белка на растительный увеличивает содержание бикарбоната в крови у больных ХПН и облигатным метаболическим ацидозом [49], что в конечном итоге также замедляет прогрессирование ХПН [50]. Дефицит бикарбоната может быть скорректирован путем приема эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (Кетостерил) одновременно с соблюдением малобелковой диеты. На фоне малобелковой диеты уменьшается выраженность вторичного гиперпаратиреоза и анемии, что позволяет снизить у больных дозу эритропоэтина, необходимую для поддержания целевых значений гемоглобина [51].

В дальнейшем проведенные исследования подтвердили замедление прогрессирования ХПН на фоне

малобелковой диеты. G. Mircescu и соавт. (2007) [52] наблюдали 53 больных с ХБП IV–V стадии в течение 60 недель; 26 пациентов ограничили потребление белка до 0,6 г/кг/сут, у 27 – белковая квота составляла 0,3 г/кг/сут, но им дополнительно назначались кетоаминокислоты. На заместительную почечную терапию были переведены 7 больных первой группы и только 1 – второй. Снижение уровня фосфата в сыворотке было более выраженным у пациентов второй группы (с 1,91 до 1,45 ммоль/л).

В исследовании В. Cianciaruso и соавт. (2008) [53] 220 (группа 1) и 211 (группа 2) больных с IV–V стадией ХБП в течение 18 месяцев придерживались малобелковой диеты с содержанием белка 0,55 и 0,8 г/кг/сут соответственно. Фактическое потребление белка составляло 0,72 и 0,92 г/кг/сут соответственно. Уровень фосфатов в сыворотке и экскреция мочевины с мочой в первой группе были значительно ниже, чем во второй. Таким образом, более строгая в отношении потребления белка диета в большей степени снижала продукцию токсических веществ.

V.R. di Iorio и соавт. (2013) [30] сравнили результаты лечения двух групп пациентов: в течение 2 лет первая группа получала 0,49 г/кг белка в сутки и кетоаналоги эссенциальных аминокислот, а вторая группа – 0,79 г/кг белка в сутки. К концу периода наблюдения на заместительную почечную терапию были переведены 2 больных из первой группы и 7 – из второй.

У пожилых людей с терминальной уремией диета со строгим ограничением белка является адекватной альтернативой хроническому диализу, позволяющей в первый год сэкономить 21 180 евро на лечении каждого пациента [54]. G. Brunori и соавт. (2007) [55] в течение 1 года наблюдали 56 пожилых пациентов с V стадией ХБП на лечении гемодиализом и такое же число пациентов, придерживавшихся малобелковой диеты (0,3 г белка/кг массы тела), в сочетании с при-

емом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов. Выживаемость больных составила 83,7 и 87,3%, кроме того, пациенты на диализе в полтора раза чаще нуждались в госпитализации.

Возможность замедлять прогрессирование ХПН путем назначения малобелковой диеты оценивалась и в метаанализах. В. Kasiske и соавт. (1998) [56] изучали влияние малобелковой диеты на снижение СКФ у больных хроническими нефропатиями. С этой целью были проанализированы 24 контролируемых исследования (n = 2248), в 13 из которых производилась рандомизация больных (n = 1919). СКФ у пациентов на строгой малобелковой диете снижалась на 0,53 мл/мин/1,73 м² в год. Таким образом, болезнь прогрессировала быстрее у больных, потреблявших большее количество белка.

В исследовании D. Fouque и D. Laville (2009) [57] приняли участие 1002 больных, которым была рекомендована малобелковая диета, и 998 пациентов, которых совсем не ограничивали в потреблении белка. Конечной точки (смерть больных или перевод на заместительную почечную терапию) достигли 113 больных первой группы и 168 – второй (p = 0,0002). Аналогичные данные получены и у больных диабетической нефропатией [58]. Клинические данные соответствуют результатам экспериментальных исследований. X. Gao и соавт. (2010) [59] на крысах Sprague Dawley изучали выраженность нарушений функций почек после субтотальной нефрэктомии (5/6 ткани почек). В зависимости от группы рацион крыс в течение 24 недель включал: в группе 1 – нормальное содержание белка (22% белка в рационе); в группе 2 – низкое содержание белка (6% белка); в группе 3 – низкое содержание белка (5% белка) в сочетании с применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (1% белка).

У животных первой группы отмечались протеинурия, гломерулосклероз, тубулоинтерстициаль-



ный фиброз и нарушение функции почек. У крыс на малобелковом рационе изменения были менее выражены. Еще в меньшей степени они наблюдались у крыс на малобелковом рационе с применением аминокислот и их кетоаналогов. У последних в отличие от крыс второй группы оставалась стабильной масса тела и не снижался альбумин сыворотки, был ниже уровень продуктов окисления белков и липидов (маркеры карбонильного стресса).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют – малобелковая диета с потреблением белка до 0,3 г/кг массы тела в сутки в сочетании с эссенциальными аминокислотами и их кетоаналогами замедляет прогрессирование нефропатий и имеет важное значение в арсенале нефропротективных мероприятий.

Назначение при малобелковой диете (0,3 г белка/кг массы тела) эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов не только стабилизирует нутритивный статус больных, но и влияет на другие показатели. J.H. Chang и соавт. (2009) [60] в ретроспективном исследовании проанализировали исходы у 120 больных с III–IV стадиями ХБП, придерживавшихся в первые 6 месяцев малобелковой диеты, а вторые 6 месяцев – малобелковой диеты в сочетании с эссенциальными аминокислотами и их кетоаналогами. Снижение СКФ было

значимо медленнее у больных во втором периоде. Во втором периоде у пациентов также уменьшался уровень общего холестерина, в то время как уровень альбумина оставался без изменений.

Обобщая результаты этих и других исследований, V. Teplan (2006) [61] сформулировал ряд положений, доказывающих целесообразность применения комплекса эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, в частности Кетостерила, у больных ХБП:

1. Кетостерил сохраняет азот, что сопровождается подавлением уреазогенеза.
2. Кетостерил стимулирует синтез белка и ингибирует его деградацию.
3. Применение эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов частично корригирует аминокислотный профиль больных с уремией, уменьшает метаболический ацидоз за счет снижения участия серосодержащих аминокислот в метаболических процессах.
4. Аминокетокислоты, содержащиеся в Кетостериле, не стимулируют гиперфильтрацию, но снижают протеинурию и повышают уровень альбумина сыворотки.
5. Малобелковая диета снижает потребление фосфата, а эссенциальные аминокислоты и их кетоаналоги содержат кальций, оказывающий положительное

влияние на фосфорно-кальциевый обмен.

6. На фоне применения эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов повышается чувствительность тканей к инсулину, снижается его уровень в циркуляции, что в конечном итоге уменьшает массу тела у больных диабетической нефропатией, склонных к ожирению.
7. Лечение приемом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов корригирует липидные нарушения (снижение триглицеридов, повышение липопротеинов высокой плотности), что влияет на выраженность атеросклероза.

Таким образом, малобелковая диета, особенно в комплексе с приемом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, играет важную роль в нефропротективных мероприятиях, которые позволяют продлить додиализный период, а у пожилых пациентов является адекватной альтернативой заместительной почечной терапии, снижая стоимость лечения. Следует также учитывать, что длительное соблюдение малобелковой диеты с применением эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов не ухудшает прогноз больных, перешедших на заместительную почечную терапию [62], а у больных на перитонеальном диализе способствует сохранению остаточной функции почек [63].

Литература

1. Beale L. Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1869.
2. Volhard F. Die doppelseitigen hamatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit) // Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Springer, 1918. P. 1149–1172.
3. Smith J.W. [No name] // Br. Med. J. 1926. Vol. 1. P. 766–777.
4. Walser M. Is there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? // Blood Purif. 2000. Vol. 18. № 4. P. 304–312.
5. Klahr S., Tripathy K. Evaluation of renal function in malnutrition // Arch. Int. Med. 1966. Vol. 118. № 4. P. 322–325.
6. Ishikawa I., Purkerson M., Yates J. et al. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 249. № 1. Pt. 2. P. F54–F57.
7. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet // Nephron. 1982. Vol. 30. № 4. P. 310–313.
8. Haut L.L., Alfrey A.C., Guggenheim S. et al. Renal toxicity of phosphate in rats // Kidney Int. 1980. Vol. 17. № 6. P. 722–731.
9. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L. et al. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 298. № 3. P. 122–126.
10. Lumlertgul D., Bruke T., Gillum D. et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake // Kidney Int. 1986. Vol. 29. № 3. P. 658–666.



11. Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H. Ammonia-complement interaction in the pathogenesis progressive renal injury // *Kidney Int. Suppl.* 1989. Vol. 27. P. S52–S54.
12. Giordano C. The use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects // *J. Lab. Clin. Med.* 1963. Vol. 62. P. 231–246.
13. Walser M. Dietary proteins and their relationship to kidney disease // *Dietary proteins in health and disease* / Ed. by G.U. Liepa. Champaign: American Oil Chemists' Society, 1992. P. 168–178.
14. Berlyne G.M., Shaw A.B., Nilwarngkur S. Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet // *Nephron.* 1965. Vol. 2. № 3. P. 129–147.
15. Kopple J.D., Coburn J.W. Metabolic studies of low-protein diets in uremia: I. Nitrogen and potassium // *Medicine.* 1973. Vol. 52. № 6. P. 583–595.
16. Giovanetti S., Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia // *Lancet.* 1964. Vol. 1. № 7341. P. 1000–1003.
17. Fioretti P., Melis G.B., Ciardella F. et al. Parathyroid function and pituitary-gonadal axis in male uremics; effects of dietary treatment and of maintenance hemodialysis // *Clin. Nephrol.* 1986. Vol. 25. № 3. P. 155–158.
18. Schaefer K., von Herrath D., Asmus G. et al. The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patient with chronic uremia // *Clin. Nephrol.* 1988. Vol. 30. № 2. P. 93–96.
19. Aparicio M., Lafage M.H., Combe C. et al. Low-protein diet and renal osteodystrophy // *Nephron.* 1991. Vol. 58. № 2. P. 250–252.
20. Prakash S., Pande D., Sharma S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy to ketodiet in predialytic chronic renal failure // *J. Renal. Nutr.* 2004. Vol. 14. № 2. P. 86–96.
21. Frohling P., Schmidt-Gayk H., Kokot F. et al. Influence of vitamin D and ketoacids (KA) on 1,25(OH)₂D levels in patient with chronic renal failure. Vitamin D: Chem. Biochem. and Clin. Update // *Proc 6th workshop.* Berlin, 1985. P. 952–953.
22. Barsotti G., Cristofano C., Morelli E. et al. Serum oxalate acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues // *Nephron.* 1984. Vol. 38. № 1. P. 54–56.
23. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al. Restoration of blood levels of testosterone in male uremics following a low protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues // *Contr. Nephrol.* 1985. Vol. 49. P. 63–69.
24. Aparicio M., Potaux L., de Precigout V. et al. Hypertriglyceridemia and low-phosphorus, low-nitrogen diet in patient with chronic renal failure // *Nephron.* 1987. Vol. 46. № 3. P. 335–336.
25. Ciardella F., Morelli E., Niosi F. et al. Effect of a low phosphorus, low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues on serum triglycerides of chronic uremic patients // *Nephron.* 1986. Vol. 42. № 3. P. 196–199.
26. Gin H., Aparicio M., Potaux L. et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure // *Nephron.* 1991. Vol. 57. № 4. P. 411–415.
27. Aparicio M., Vincendeau P., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 48. № 4. P. 315–318.
28. Aparicio M., Bouchet J., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 50. № 4. P. 288–291.
29. Cupisti A., Carulli G., Polidori R. et al. Superoxide anion production and dietary treatment in chronic renal failure // *Nephron.* 1991. Vol. 57. № 1. P. 119–120.
30. Di Iorio B.R., Minutolo R., De Nicola L. et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 5. P. 1822–1828.
31. Giovanetti S. Unwanted side effects of nutritional therapy for patients with chronic renal failure // *Nutritional treatment of chronic renal failure.* 1989. Vol. 7. P. 267–273.
32. Rose W. Amino acid requirements of man // *Fed. Proc.* 1949. Vol. 8. № 2. P. 546–542.
33. Marzocco S., Dal Piaz F., Di Micco L. et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease // *Blood Purif.* 2013. Vol. 35. № 1–3. P. 196–201.
34. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 13. P. 877–884.
35. Fouque D. Should we still prescribe a low protein diet in chronic kidney disease? // *Nephrol. Ther.* 2006. Vol. 2. № 7. P. 419–421.
36. Mitch W. Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 30. № 2. P. 297–300.
37. Levey A.S., Greene T., Beck G.J. et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 11. P. 2426–2439.
38. Hostetter T.H., Meyer T.W., Renke H.G. et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass // *Kidney Int.* 1986. Vol. 30. № 4. P. 509–517.
39. El-Nahas A.M., Paraskevovou H., Zoob S. et al. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats // *Clin. Sci. (Lond.)* 1983. Vol. 65. № 4. P. 399–406.
40. Kleinknecht C., Salusky I., Broyer M. et al. Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats // *Kidney Int.* 1979. Vol. 15. № 5. P. 534–541.
41. Aparicio M., Bouchet J.L., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients // *Nephron.* 1988. Vol. 50. № 4. P. 534–541.
42. Bellizzi V., di Iorio B.R., de Nicola L. et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 3. P. 245–251.
43. Kontessis P.A., Bossinakou I., Sarika L. et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I



- diabetic patients // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 9. P. 1233.
44. *Ruilope L.M., Casal M.C., Praga M. et al.* Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. Vol. 3. № 6. P. 1307–1311.
45. *Gansevoort R.T., de Zeeuw D., de Jong P.E.* Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. Vol. 10. № 4. P. 497–504.
46. *Bernard S., Fouque D., Laville M. et al.* Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure // *Miner. Electrolyte Metab.* 1996. Vol. 22. № 1–3. P. 143–146.
47. *Rigalleau V., Blanchetier V., Combe C. et al.* A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. № 5. P. 1512–1516.
48. *Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 2. P. 257–264.
49. *Chauveau P., Fouque D., Combe C. et al.* Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis // *Semin. Dial.* 2000. Vol. 13. № 4. P. 241–246.
50. *De Brito-Ashurst I., Varagunam M., Raftery M.J. et al.* Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 9. P. 2075–2084.
51. *Teplan V., Schüek O., Knotek A. et al.* Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto-acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 3. Suppl. 1. P. S26–30.
52. *Mircescu G., Gârneață L., Stancu S.H. et al.* Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 179–188.
53. *Cianciaruso B., Pota A., Pisani A. et al.* Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5: a randomized controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 2. P. 636–644.
54. *Scalone L., Borghetti F., Brunori G. et al.* Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 907–913.
55. *Brunori G., Viola B.F., Parrinello G. et al.* Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. № 5. P. 569–580.
56. *Kasiske B.L., Lakatua J.D., Ma J.Z.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. № 6. P. 954–961.
57. *Fouque D., Laville M.* Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 3. CD001892.
58. *Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J. et al.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. № 7. P. 627–632.
59. *Gao X., Wu J., Dong Z. et al.* A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 103. № 4. P. 608–616.
60. *Chang J.H., Kim D.K., Park J.T. et al.* Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet // *Nephrology (Carlton)*. 2009. Vol. 14. № 8. P. 750–757.
61. *Teplan V.* Importance of keto-acid therapy in diabetic nephropathy – from research findings to practical implementation // XIII International Congress on Nutrition and Metabolism in renal disease. Merida, Yucatan, Mexico, 2006. www.medi.ru/doc/320407.htm.
62. *Chauveau P., Couzi L., Vendrely B. et al.* Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 90. № 4. P. 969–974.
63. *Jiang N., Qian J., Sun W. et al.* Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto-acids: a prospective, randomized trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 8. P. 2551–2558.

Нефрология

Nephroprotective role of low-protein diet: evolution of opinions

V.M. Yermolenko, N.N. Filatova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Valentin Mikhaylovich Yermolenko, nephrology@mail.ru

Here we review the results of different studies that reflect an evolution of opinions on restricting dietary protein intake to retard the rate of progression of chronic renal insufficiency. Experience of supplementary usage of essential aminoacids and their keto-analogues during low-protein diet is discussed.

Key words: *chronic renal disease, chronic renal insufficiency, low-protein diet, essential aminoacids and their keto-analogues*



Питание больных, получающих лечение диализом

Е.В. Шутов

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

В статье приведены общие принципы питания больных на терминальной стадии почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом. Подчеркивается, что от соблюдения диеты зависит не только здоровье, но и жизнь пациентов на диализе. Даны рекомендации по калорийности питания, потреблению жиров, белков, углеводов, жидкости, электролитов и микроэлементов.

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ, диетическое питание

Соблюдение диеты больными на диализе преследует несколько значимых целей. Среди них следует отметить поддержание хорошего статуса питания пациента, профилактику и замедление развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, предотвращение развития минерально-костных нарушений, а также профилактику и коррекцию метаболических расстройств, возникающих вследствие уремии и интоксикации и неадекватного диализа. Таким

образом, все пациенты, получающие лечение диализом, должны придерживаться определенного рациона, поскольку не только здоровье, но и их жизнь зависит от соблюдения принципов питания. Основные рекомендации по диетическому питанию приведены в таблице 1.

Белково-энергетическая недостаточность

Одна из важнейших проблем, которая возникает у больных на диализе при неправильном питании, – это белково-энергетичес-

кая недостаточность [1]. У больных, получающих гемодиализ, нарушения нутриционного статуса встречаются в 10–70% случаев. Так, в России перед диализом у 43,4% больных концентрация альбумина в сыворотке составляет < 35 г/л, что свидетельствует о недостаточности питания [2].

Причины возникновения белково-энергетической недостаточности у больных, получающих лечение диализом, приведены в таблице 2. Снижение индекса массы тела, уровней холестерина, альбумина, преальбумина, других показателей белково-энергетической недостаточности ассоциируется с повышенным риском заболеваемости и смерти [3–5]. Увеличение риска летального исхода при белково-энергетической недостаточности может быть обусловлено разными факторами (табл. 3) [6].

Диагностика белково-энергетической недостаточности включает анализ анамнеза (изменения массы тела больного), физикальный осмотр, антропометрию,



определение состава тела (чаще всего для этого применяется биоимпедансная спектроскопия), лабораторных и функциональных показателей (табл. 4). Изучению количества белка, которое должны получать в сутки больные на диализе, было посвящено всего несколько рандомизированных исследований с очень небольшим количеством участников [7, 8]. С одной стороны, было установлено, что при потреблении белка 1,1–1,2 г/кг/сут у больных поддерживается нейтральный или позитивный азотистый баланс и повышается уровень альбумина. С другой стороны, было отмечено, что потребление белка 1,2 г/кг/сут не индуцирует уремическую интоксикацию [9].

Потребность в калориях

В исследовании L. Slomowitz и соавт. [10] было убедительно показано, что нейтральный энергетический баланс у больных достигается при потреблении 35 ккал/кг/сут. У пожилых людей (возраст старше 60 лет) допускается меньшее потребление калорий (30–35 ккал/кг/сут).

Потребность в жирах

Дислипидемия встречается у больных на диализе чаще, чем в общей популяции [11]. Кроме того, для больных на гемодиализе характерны гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности у таких больных, как правило, повышен, в то время как холестерин липопротеинов низкой плотности и общий холестерин обычно находятся в норме. У больных, получающих лечение перитонеальным диализом, дислипидемия выражена значительнее, чем у больных на гемодиализе. Одной из причин данных изменений является гиперинсулинемия, развивающаяся в ответ на всасывание глюкозы, что приводит к повышенному синтезу и секреции липопротеинов очень низкой плотности. Интенсивная

Таблица 1. Рекомендации по питанию у взрослых, получающих лечение гемодиализом

Показатели	Рекомендованные суточные нормы
Суточная норма килокалорий	35 ккал/кг для пациентов моложе 60 лет, 30–35 ккал/кг для пациентов 60 лет и старше
Белок	1,2 г/кг для клинически стабильных пациентов на гемодиализе, не менее 50% от потребляемого белка должно быть высокой биологической ценности. От 1,2–1,3 г/кг для пациентов в остром инфекционном периоде или с белково-энергетической недостаточностью
Жиры	30% потребляемых ккал
Полиненасыщенные жирные кислоты	Более 10% потребляемых ккал
Мононенасыщенные жирные кислоты	Более 20% потребляемых ккал
Углеводы	Ограничивать потребление безбелковых калорий
Волокна	20–25 г
Натрий	750–2000 мг
Калий	Более 70–80 ммоль/л
Фосфор	10–17 мг/кг
Кальций	Менее 1000 мг
Магний	200–300 мг
Жидкость	Обычно 750–1500 мл

Таблица 2. Причины возникновения белково-энергетической недостаточности у больных, получающих лечение диализом

Вид диализа	Причины
Оба вида диализа	Анорексия, нарушение вкусовых ощущений, выраженный уремический синдром, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз, анемия, низкая физическая активность, воспаление, дефицит белка, фосфора, натрия, калия
Гемодиализ	Неадекватный диализ, активация катаболизма при диализе, потеря глюкозы (26 г) и аминокислот (5–8 г) за процедуру, потеря водорастворимых веществ
Перитонеальный диализ	Потеря аминокислот (1–3,5 г), витаминов и белка (5–15 г); абсорбция глюкозы (100–300 г); чувство сытости из-за диализата в брюшной полости; воспаление, инфекции (перитониты и т.д.), высокая проницаемость брюшины; повышение катаболизма

потеря белка стимулирует синтез альбумина, липопротеинов. В этой связи необходимость назначения пациентам с дислипидемией на перитонеальном диализе статинов очевидна. Использование растворов с ико-

декстрином ассоциируется с 5%-ным уменьшением концентрации общего холестерина. У больных, получающих гемодиализ, могут быть использованы те же принципы лечения дислипидемии, что и в общей популяции.

Нефрология



Потребность в жидкости и натрии

Больные на диализе, особенно при отсутствии остаточной функции почек, должны избегать потребления большого количества хлорида натрия. Избыточное потребление соли может привести к повышению массы тела в междуализный промежуток времени (у больных на гемодиализе), артериальной гипертонии, отекам, гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности.

Больным на гемодиализе рекомендуется ограничить прием хлорида натрия в пределах 2,5–3,8 г/сут (1–1,5 г натрия). Следует обратить внимание на то, что наибольшее количество соли содержится в полуфабрикатах, готовых продуктах, а также консервах и солениях.

У пациентов, потребляющих много жидкости, развивается гипергидратация, появляются отеки,

развивается гипонатриемия. Необходимо помнить, что вода поступает в организм не только из напитков (которые, как правило, учитываются), но и из твердых продуктов (за сутки в среднем 800–1000 мл жидкости). Вода также образуется в результате метаболизма в объеме 200–300 мл/сут. Удаление большого количества жидкости на гемодиализе может привести к тяжелой артериальной гипотонии, стенокардии, аритмиям, судорогам. В терминальной стадии хронической болезни почек рекомендуется расчет приема жидкости, включая твердые продукты, производить по следующей формуле: 600 мл + объем суточного диуреза + экстраренальные потери жидкости.

Потребность в калии

В норме почки экскретируют от 80 до 90% потребляемого калия

(около 2–6 г/сут). Значительно меньшая часть выводится с фекалиями (около 0,3–0,4 г). Падение функции почек может привести к развитию гиперкалиемии. Защитным механизмом предотвращения гиперкалиемии мог бы служить переход калия из внеклеточного пространства в клеточное. Однако этот механизм часто ингибируется метаболическим ацидозом, инсулинорезистентностью, гиперкатаболизмом, использованием в лечении больных с хронической почечной недостаточностью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ренина.

Повышенный уровень калия (> 5,3 ммоль/л) ассоциируется с высоким риском летального исхода у больных на гемодиализе [12]. Тяжелая гиперкалиемия (> 7,0 ммоль/л) может привести к остановке сердца.

Таблица 3. Возможные факторы, влияющие на риск смерти при белково-энергетической недостаточности*

Следствия белково-энергетической недостаточности	Механизм
Иммунодефицит	Повышение восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям
Уменьшение количества актина, мышечных клеток	Снижение функции миокарда, скелетной и респираторной мускулатуры. Низкий окислительный метаболизм в мускулатуре, снижение антиоксидантной защиты. Снижение чувствительности к витамину D
Уменьшение уровня адипонектина, повышение резистентности к инсулину, потеря жировой ткани	Снижение секвестрации уремического токсина, снижение продукции противовоспалительных цитокинов и адипонектина, повышение уровня конечных продуктов гликолиза
Уменьшение уровня холестерина, провоспалительные преобразования липопротеинов высокой плотности	Снижение способности к связыванию эндотоксина. Активация цитокинового каскада. Уменьшение противовоспалительного эффекта липопротеинов высокой плотности
Повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкина 6, снижение интерлейкина 10	Провоспалительные цитокины приводят к эндотелиальной дисфункции и увеличению атеросклеротического поражения
Повышение активности тромбоцитов, миелопероксидазы, снижение гемоглобина, железа	Ускорение атерогенеза, увеличение атеросклеротических бляшек и/или нестабильных бляшек
Анорекция и диета приводят к уменьшению потребления свежих фруктов, овощей, бобовых, молочных и белковых продуктов. Уменьшение уровня антиоксидантных витаминов и витамина D	Атерогенный эффект диет, уменьшение потребления белка, приводящие к белково-энергетической недостаточности. Увеличение окислительного стресса с активизацией воспаления, эндотелиальной дисфункции и развитием атеросклероза. Увеличение степени кальцификации сосудов
Атрофия слизистой кишечника, дисбактериоз	Уменьшение всасывания питательных веществ и повышение всасывания эндотоксинов

* Адаптировано по [4].



Таблица 4. Критерии белково-энергетической недостаточности при патологии почек (разработаны Европейским обществом по клиническому питанию и метаболизму)

Группы критериев	Критерии
Биохимия крови	1. Альбумин < 38 г/л (при определении бромкрезоловым методом, приблизительно 35 г/л при анализе иммунефелометрическим способом) 2. Трансферрин (преальбумин) < 300 мг/л 3. Холестерол < 1 г/л
Масса тела	1. Индекс массы тела < 23 кг/м ² 2. Потеря массы тела > 5% за 3 месяца или 10% за 6 месяцев 3. Процент жировой массы от общей массы тела < 10%
Мышечная масса	1. Потеря мышечной массы > 5% за 3 месяца или 10% за 6 месяцев 2. Потеря мышечной массы в руках > 10%
Питание	1. Потребление белка < 0,8 г/кг/сут по крайней мере в течение 2 месяцев 2. Потребление калорий < 25 ккал/кг/сут по крайней мере в течение 2 месяцев

Пациентам на диализе рекомендуется потребление не более 3 г калия в сутки. В этой связи больным необходимо знать о содержании калия в продуктах. Больше всего калия содержится в орехах (арахис, фисташки, грецкие орехи, фундук), фруктах и сухофруктах (абрикосы, инжир, изюм, финики, бананы), бобовых, грибах, овощах (петрушка, шпинат, укроп), хлебе из муки грубого помола, рисе, чипсах, овощных бульонах, фруктовых соках, шоколаде, какао, кетчупе, растворимом кофе, сухом молоке. За день рекомендуется съесть не более 1 фрукта и 1 овоща (в сыром или обработанном виде). Сырые овощи и фрукты должны обязательно очищаться от кожуры. Калий растворяется в воде, поэтому до тепловой обработки овощи также должны быть очищены, промыты большим количеством воды и оставлены в воде на 2–3 часа, после приготовления овощей воду необходимо слить. Гемодиализ должен проводиться с использованием диализата с концентрацией калия от 3 до 4 ммоль/л, избегая низкокальциевого диализата, поскольку постдиализная гипокалиемия может привести к повышению риска летального исхода [13].

Потребность в магнии

Магний, так же как и калий, в основном экскретируется почками. Однако гипермагниемия встре-

чается реже, чем гиперкалиемия, поскольку большинство продуктов питания содержит небольшое количество магния, а всасывание в кишечнике составляет не более 50% от количества потребленного магния. Нетяжелая гипермагниемия часто встречается у больных, получающих гемодиализ. В то же время применение препаратов с магнием (антациды, сульфат магния и т.п.) может стать причиной тяжелой гипермагниемии, которая может приводить к угнетению дыхания, развитию неврологических нарушений и даже к остановке сердечной деятельности. Потребление магния у больных на гемодиализе должно быть в пределах 200–300 мг/сут.

Потребность в кальции

Потребление кальция не должно превышать 900–1200 мг/сут, однако больные на гемодиализе получают не менее 1,5 г/сут кальция. Избыточное потребление кальция в основном обусловлено приемом кальцийсодержащих средств, связывающих фосфаты (кальция карбоната, ацетата кальция и кальция глюконата) [14]. Чрезмерное получение кальция обуславливает положительный кальциевый баланс, ведет к гиперкальциемии и кальцификации сосудов и тканей. В то же время использование средства, связывающего фосфаты, не содержащего кальций, – севеламера – сопровождалось

значительно меньшей скоростью прогрессирования кальцификации сосудов [15].

Таким образом, если нет необходимости контролировать фосфор при помощи кальцийсодержащих средств, связывающих фосфаты, больным на гемодиализе рекомендуется потреблять до 1200 мг/сут кальция, при использовании кальцийсодержащих средств, связывающих фосфаты, потребление кальция следует снизить до 900–1000 мг/сут.

Надо также учитывать то, что при повышении уровня кальция в крови выше 10,5 мг/дл и снижении ниже 8,0 мг/дл смертность пациентов на гемодиализе возрастает [16].

Потребность в фосфоре

При обычном рационе питания человек потребляет 1500–1700 мг/сут фосфора (при этом всасывается около 60%). В среднем за процедуру гемодиализа удаляется около 250 мг фосфора. Таким образом, только гемодиализ не может обеспечить достаточное выведение фосфора из организма и предотвратить гиперфосфатемию.

В последнее время было убедительно показано, что фосфор является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у больных без заболеваний почек. По результатам Фрамингемского исследования, уровень фосфо-

Нефрология



Таблица 5. Добавки, используемые в пищевой индустрии (пищевой продукции), содержащие фосфор*

Соли фосфатов	Цель использования	Пищевая продукция
Фосфат дикальция	Разрыхлитель	Смеси для выпечки, злаковые крупы, мука, детское питание, йогурты
Фосфат динатрия	Секвестрант, эмульгатор, буферный агент, контролирующий pH, белковый модификатор, стабилизатор, ощелачиватель	Злаковые хлопья, сыр, сгущенное молоко, сухое молоко, мороженое, паста, витамины в капсулах, переработанный сыр
Фосфат натрия	Окислитель, буферный агент, эмульгатор, белковый модификатор и секвестрант	Кола, сухие концентраты напитков, яичный желток, желатин, фастфуд (чизкейк, пудинг), изотонические напитки
Фосфорная кислота	Окислитель, агент, контролирующий pH, буферный агент, усилитель аромата, секвестрант, стабилизатор	Кола, газированные и негазированные напитки
Гексаметафосфат натрия	Секвестрант, консервант, усилитель аромата, разрыхлитель, эмульгатор, закрепитель, увлажнитель, стабилизатор, загуститель	Мясо, морепродукты, домашняя птица, мороженое, переработанный сыр, крем, молочная сыворотка, яйца, сироп (патока)
Триполифосфат натрия	Секвестрант, агент, контролирующий pH, эмульгатор, источник щелочности, буферный агент, антиоксидант, консервант, усилитель аромата, увлажнитель	Мясная продукция, морепродукты, домашняя птица, растительный белок, переработанный сыр, сметана, соус, йогурт, сироп
Тетранатрия пирофосфат	Секвестрант, буферный агент, контролирующий pH, источник щелочности, стабилизатор цвета	Переработанное мясо, домашняя птица, переработанный сыр, продукты моря, продукты из картофеля, мороженое, замороженные десерты
Тринатрия фосфат	Буфер, эмульгатор, стабилизатор, белковый модификатор, агент, контролирующий pH, стабилизатор цвета	Переработанный сыр, сырная продукция, изотонические напитки, готовые сухие завтраки (хлопья)

* Адаптировано по [17].

ра > 3,5 мг/дл увеличивал риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 55%. Повышение уровня фосфора на 1 мг/дл у больных хронической болезнью почек 3–4-й стадии повышает риск развития инфаркта миокарда на 35% и более. Кроме того, повышенный уровень фосфора играет важную роль в развитии кальциноза сосудов, сердца и повреждения почек. Гиперфосфатемия и гиперпаратиреоз часто наблюдаются у больных с хронической почечной недостаточностью и ассоциируются с ренальной остеодистрофией, кальцификацией сосудов, сердечно-сосудистыми болезнями и внезапной смертью. Таким образом, потребление фосфора должно быть ограничено при любой стадии хронической болезни почек.

Однако не только гиперфосфатемия [18], но и гипофосфатемия [19] может ассоциироваться с неблагоприятными исходами у больных на гемодиализе. Попытка контроля уровня фосфора путем уменьшения потребления белка может приводить к нежелательным последствиям. Так, в 6-месячном наблюдении за пациентами на гемодиализе отмечена более высокая выживаемость пациентов со снижением в течение 6 месяцев уровня фосфора при условии одновременного повышения показателя потребления белка по сравнению с пациентами, у которых произошло повышение обоих показателей. Однако пациенты, у которых отмечено снижение потребления белка, имели повышенный риск смерти вне зависимости от динамики

уровня фосфора в крови – как при его увеличении, так и при снижении в течение 6 месяцев наблюдения [20].

Известны три источника поступления фосфора с пищей:

- 1) органический фосфор, поступающий с растительной пищей;
- 2) органический фосфор, поступающий в организм с белковыми продуктами животного происхождения;
- 3) неорганический фосфор, находящийся в пищевых добавках, используемых для приготовления пищи.

Только 20–40% фосфора растительного происхождения усваивается в организме человека из-за недостатка фермента фитазы, в то время как фосфор из животного белка легче гидролизует и усваивается на 40–60%. На 100%



Таблица 6. Содержание фосфора в продуктах, ранжированное по отношению фосфора к белку

Параметр	Количество	Фосфор, мг	Белок, г	Калий, г	Соотношение фосфора и белка, мг/г
<i>Фосфор/белок < 5 мг/г</i>					
Яйцо (большое), белок	1 шт.	5	3,6	54	14
Рыба морская	90 г	87	19,2	154	4,5
<i>Фосфор/белок 5–10 мг/г</i>					
Куриная голень	1 шт.	81	12,5	108	6,5
Говядина (филе)	90 г	160	23,0	220	7,0
Говяжий фарш	90 г	165	21,9	258	7,5
Куриная грудка	1/2 шт.	199	26,7	220	7,5
Индейка (филе)	90 г	180	24,0	375	7,5
Свиные сосиски	1 шт.	44	5,1	124	8,6
Хотдог, фастфуд ¹	1 шт.	97	10,4	143	9,3
Свинина (филе)	90 г	185	20,0	76	9,3
Треска	90 г	190	19,5	439	9,7
<i>Фосфор/белок 10–15 мг/г</i>					
Соевый белок	30 г	217	22,6	23	9,6
Яичный порошок	1/4 чашки	76	7,5	207	10,1
Лосось	90 г	235	23,2	319	10,1
Крабы	90 г	175	17,2	275	10,2
Круассан	1 шт.	89	8,7	132	10,2
Чизбургер, фастфуд ²	1 шт.	162	15,4	194	10,5
Творог 1%	1/2 чашки	151	14,0	194	10,7
Палтус	90 г	242	22,7	490	10,7
Форель	30 г	226	20,6	375	11,0
Яйцо	1 шт.	84	6,3	67	13,3
Говяжьи сосиски ³	1 шт.	72	5,1	70	14,1
<i>Фосфор/белок 15–25 мг/г</i>					
Арахис	30 г	101	6,7	187	15,1
Фасоль	1/2 чашки	125	7,7	357	16,2
Сыр камамбер	30 г	132	7,5	71	17,6
Сыр с голубой плесенью	30 г	110	6,1	73	18,0
Чечевица	1/2 чашки	178	8,9	366	20,0
Сыр моцарелла	30 г	149	7,4	27	20,1
Миндаль	24 шт.	137	6,0	48	23,0
Грецкие орехи	14 шт.	98	4,3	18	25,0
Яичный желток	1 шт.	65	2,6	125	22,8
<i>Фосфор/белок > 25 мг/г</i>					
Молоко низкой жирности (2%)	1 чашка	229	8,1	366	28,3
Орехи кешью	30 г	139	4,3	160	32,3
Семена подсолнечника	3 ст. ложки	370	6,2	272	59,7

¹ 670 мг Na; ² 610 мг Na; ³ 513 мг Na.



Прием кальцийсодержащих средств, связывающих фосфаты, приводит к повышению частоты кальцификации сосудов, а также может способствовать развитию адинамической болезни кости.

Севеламер и другие не содержащие кальций соединения вызывают меньше побочных эффектов.

усваивается неорганический фосфор. Чрезмерное потребление пищи с наиболее биодоступным фосфором может приводить к гиперфосфатемии. Надо также учитывать, что содержание фосфора в мясе животных или рыбе, выращенных на ферме, значительно выше, чем у диких особей. Кроме того, именно в доступных по цене продуктах, фастфуде содержится больше всего фосфатов. Так, наиболее высокий уровень фосфора в крови наблюдался у малообеспеченного населения в США.

На сегодняшний день нет полной информации о содержании фосфора в продуктах, но можно ориентироваться на расчетные данные по содержанию фосфора. Однако надо помнить: ранее применявшиеся методы оценки занижали количество фосфора в продуктах на 15–25%. Реальное содержание фосфора в продуктах часто неизвестно по причине того, что не учитывается содержание фосфора в пищевых добавках. В таблице 5 указаны пищевые добавки, содержащие неорганический фосфор. Фосфатные соли используются в приготовлении бекона, колбас, сосисок, для окраски, как ароматизатор, для

уменьшения окисления и стабилизации белка. Разные типы сыров содержат фосфор в разных количествах, так, в мягких видах сыра количество фосфора может достигать 1000 мг на 100 г, а в твердых – всего 100 мг на 100 г. Учитывая, что основным источником фосфора является белок, представляется целесообразным в питании использовать продукты с минимальным содержанием фосфора по отношению к белку (табл. 6) [17].

При невозможности добиться у пациента нормального уровня фосфора могут быть использованы препараты, связывающие фосфаты. Алюминийсодержащие препараты, связывающие фосфаты, применяются редко ввиду возможного развития серьезных побочных эффектов (деменция, рефрактерная к лечению анемия, адинамическая болезнь кости).

Наиболее часто применяемые средства, связывающие фосфаты, в нефрологической практике делят на 2 группы: кальцийсодержащие (карбонат кальция и ацетат кальция) и кальцийнесодержащие (севеламера гидрохлорид и севеламера карбонат). В карбонате кальция содержится 40% элементарного кальция, в ацетате – 25%. Простой подсчет содержания кальция в этих средствах, связывающих фосфаты, показывает, что для предотвращения гиперкальциемии больной может принимать не более 3–4 г карбоната кальция в сутки и до 10 таблеток ацетата кальция (желательно этот прием осуществлять вместе с продуктами с высоким содержанием фосфора, в обед или ужин). Ацетат кальция, возможно, более эффективный препарат, связывающий фосфаты, однако ему сопутствуют более выражен-

ные побочные эффекты, а гиперкальциемия встречается одинаково часто при приеме обоих препаратов [21].

Применение кальцийсодержащих средств, связывающих фосфаты, не только приводит к повышению частоты кальцификации сосудов, но может также способствовать развитию адинамической болезни кости [22]. Использование севеламера гидрохлорида и других не содержащих кальций соединений дает меньше побочных эффектов (реже возникают гиперкальциемия и кальцификация сосудов) [23]. Метаанализ 11 рандомизированных исследований (n = 4622) показал, что не содержащие кальций средства, связывающие фосфаты, снижают общую смертность на 22% по сравнению с кальцийсодержащими препаратами [24]. В исследовании RISCAVID (Cardiovascular risk in dialysis: RISCAVID study), в котором приняло участие 757 человек, было показано, что применение севеламера гидрохлорида привело к снижению сердечно-сосудистой смертности [25].

Заключение

К сожалению, только диализ не может обеспечить хороших результатов лечения больных на терминальной стадии почечной недостаточности. Необходим комплексный подход, включающий в себя изменение образа жизни (отказ от курения, алкоголя, физические упражнения), соблюдение диеты, адекватность проведения диализных процедур, коррекцию осложнений уремии при помощи медикаментов. Использование всех возможных лечебных мероприятий позволит повысить выживаемость пациентов. ☺

Литература

1. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. № 4. P. 391–398.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) // *Нефрология и диализ.* 2007. Т. 9. № 1. С. 1–85.
3. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G. et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with

Выбор ради жизни

Программа помощи диализным пациентам



- **фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальция.^{1, 7}**
- **надежно контролирует уровень фосфора в сыворотке крови.¹⁻³**
- **не накапливается в тканях и замедляет прогрессирование кальциноза.^{2, 3, 5}**
- **повышает выживаемость пациентов на диализе.^{4, 6}**

RU-SEV.12.09.05

Краткая инструкция по применению препарата Ренагель[®]

Основная информация о продукте: Ренагель[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг.

Активная субстанция: севеламер.

Состав. Каждая таблетка содержит 800 мг севеламера. Каждая таблетка также содержит кремния диоксид коллоидный, стеариновую кислоту и воду очищенную.

Состав оболочки. Гипромеллоза низкомолекулярная E5, гипромеллоза высокомолекулярная E15, диацилированные моноглицериды, вода очищенная. Надписи нанесены краской, которая содержит железо оксид черный E172, гипромеллозу E464, изопропиловый спирт, пропиленгликоль и воду очищенную.

Показания к применению. Профилактика гиперфосфатемии у взрослых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Ренагель[®] показан при гиперфосфатемии у взрослых больных, находящихся на гемодиализе. Ренагель[®] следует применять как часть комплексной терапии, направленной на предупреждение поражения костей в связи с заболеванием почек и включающей в себя добавки кальция, 1,25-дигидроксистероидов D3 или один из его аналогов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к севеламеру или к любому другому из компонентов препарата, гипофосфатемия, кишечная непроходимость, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью. Воспалительные заболевания кишечника, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (в том числе запор), обширные хирургические операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе.

Способ применения и дозы. Внутри, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Для больных, не получающих средства, связывающие фосфаты, дозировку следует подбирать индивидуально на основании измерения концентрации фосфатов в сыворотке крови, как показано в следующей таблице:

Уровень фосфатов сыворотки крови у больных, не получающих средства, связывающие фосфаты	Начальная доза таблеток Ренагель [®] 800 мг
1,76-2,42 ммоль/л (5,5-7,5 мг/дл)	3 раза в день по 1 таблетке
> 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл)	3 раза в день по 2 таблетки

Если Ренагель[®] назначен в качестве альтернативного препарата, связывающего фосфаты, его следует назначать в эквивалентных дозах в пересчете 1 мг на 1 мг в сравнении с кальциевыми препаратами, связывающими фосфаты, которые больной принимал до этого. Следует тщательно следить за концентрацией фосфатов в сыворотке крови и подбирать дозу препарата Ренагель[®] таким образом, чтобы уровень фосфатов в сыворотке крови снижался до 1,76 ммоль/л (5,5 мг/дл) или ниже. До достижения стабильного уровня фосфатов в сыворотке крови последний следует контролировать каждые две или три недели, после чего также следует осуществлять регулярный контроль этого показателя. Дозировка может варьировать от 1 до 5 таблеток по 800 мг при каждом приеме пищи. Средняя суточная доза составляет 7 г севеламера. Ренагель[®] следует принимать во время еды и придерживаться при этом установленной диеты. Таблетки следует глотать целиком. Их нельзя разжевывать.

Нежелательные эффекты. Нежелательные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований и расцененные как, вероятно, связанные с применением препарата Ренагель[®], классифицированы как очень часто встречаемые (> 1/10) и часто встречаемые (> 1/100, < 1/10). Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боль в брюшной полости, запор, диарея, диспепсия (очень часто встречаемые), метеоризм (часто встречаемый). Расстройства со стороны центральной нервной системы: головная боль (очень часто встречаемая).

Сердечно-сосудистые расстройства: гипотензия, гипертензия (очень часто встречаемые). Общие расстройства: боль различной локализации (очень часто встречаемая). Кожные изменения: зуд (очень часто встречаемый) и сыпь (часто встречаемая). Инфекционные осложнения: фарингит (часто встречаемый). Большинство этих случаев часто наблюдается у пациентов в 5-й стадии хронической почечной недостаточности и не обязательно связано с применением препарата Ренагель[®]. При применении препарата Ренагель[®] в клинической практике в очень редких случаях наблюдалась кишечная непроходимость.

Беременность и лактация. Безопасность препарата Ренагель[®] у женщин во время беременности и кормления грудью не установлена.

Влияние на способность управления автомобилем и на работу с механизмами. Не выявлено.

Условия отпуска. По рецепту врача.

Условия хранения. В плотно закрытом флаконе при температуре не выше 25 °С.

Срок годности. 2 года.

Регистрационный номер: ЛСП-001457/08.

Необходимо ознакомиться с полным текстом одобренной в РФ инструкции по медицинскому применению препарата.

Ссылки: 1. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM et al. Am J Kidney Dis. 1997; 29: 66-71. 2. Chertow GM, Burke SK, Raggi P et al. Kidney Int. 2002; 62: 245-252. 3. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Kidney Int. 2005; 68: 1815-1824. 4. Borzecki AM at Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2007; (32): 617-624. 5. Plone M, Petersen JS, Rosenbaum DP et al. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 517-523. 6. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Kidney Int. 2007; 71: 438-441. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренагель[®]. Регистрационный номер: ЛСП-001457/08.



- morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. № 6. P. 1251–1263.
4. *Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D.* Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. № 6. P. 1342–1350.
 5. *Kopple J.D., Zhu X., Lew N.I. et al.* Body weight-for-height relationship predict mortality in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. № 3. P. 1136–1148.
 6. *Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.* Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? // *Semin. Nephrol.* 2009. Vol. 29. № 1. P. 3–14.
 7. *Kopple J.D., Shinabarger J., Coburn J.H. et al.* Optimal dietary protein treatment during chronic hemodialysis // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1969. Vol. 15. P. 302–308.
 8. *Kluthe J.D., Luttgren F.M., Capetianu T. et al.* Protein requirements in maintenance hemodialysis patients // *Am. J. Clin. Nutr.* 1978. Vol. 31. № 10. P. 1812–1820.
 9. *Gotch F.A., Sargent J.* A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS) // *Kidney Int.* 1985. Vol. 28. № 3. P. 526–534.
 10. *Slomowitz L.A., Monteon F.J., Grosvenor M. et al.* Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1989. Vol. 35. № 2. P. 704–711.
 11. *Brunzell J.D., Albers J.J., Haas L.B. et al.* Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis // *Metabolism.* 1977. Vol. 26. № 8. P. 903–910.
 12. *Kovesdy C.P., Regidor D.L., Mehrotra R. et al.* Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 5. P. 999–1007.
 13. *Dolson G.M.* Do potassium deficient diets and K⁺ removal by dialysis contribute to the cardiovascular morbidity and mortality of patients with end stage renal disease? // *Int. J. Artif. Organs.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 134–135.
 14. *Addison J., Foulks C.* Calcium carbonate: an effective phosphorus binder in patients with chronic renal failure // *Curr. Ther. Res.* 1985. Vol. 38. P. 241–249.
 15. *Reslerova M., Moe S.M.* Vascular calcification in dialysis patients pathogenesis and consequences // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 3. Suppl. 1. P. 96–99.
 16. *Miller J.E., Kovesdy C.P., Norris K.C. et al.* Association of cumulatively low or high serum calcium levels with mortality in long-term hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 32. № 5. P. 403–413.
 17. *Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. et al.* Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 3. P. 519–530.
 18. *Block G.A., Port F.K.* Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. № 6. P. 1226–1237.
 19. *Lowrie E.G., Lew N.L.* Death risk in hemodialysis patients the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Am. J. Kidney Dis.* 1990. Vol. 15. № 5. P. 458–482.
 20. *Shinabarger C.S., Greenland S., Kopple J.D. et al.* Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. № 6. P. 1511–1518.
 21. *Pflanz S., Henderson I.S., McElduff N. et al.* Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. Vol. 9. № 8. P. 1121–1124.
 22. *Fournier A., Yverneau P., Hue P. et al.* Adynamic disease in patients with uremia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1994. Vol. 3. № 4. P. 3396–3410.
 23. *Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.* Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 245–252.
 24. *Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P. et al.* Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9900. P. 1268–1277.
 25. *Panichi V., Bigazzi R., Paoletti S. et al.* Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 5. P. 556–562.

Nutrition in dialysis patients

Ye.V. Shutov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Yevgeny Viktorovich Shutov, shutov_e_v@mail.ru

The article addresses basic principles of nutrition in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis or peritoneal dialysis. The author emphasizes that diet adherence is essential for life and well-being of dialysis patients. Recommendations on intake of energy, fats, proteins, carbohydrates, fluids, electrolytes and microelements are presented.

Key words: renal failure, hemodialysis, peritoneal dialysis, diet



ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

8 - 9 октября 2013 года, Санкт-Петербург

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Северо-Западное отделение РАМН
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций»
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых новых и возвращающихся инфекций»
- Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ

до 15 июня 2013 г.

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

до 15 июня 2013 г.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ

до 10 сентября 2013 г.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

- Журнал инфектологии
- Вестник инфектологии и паразитологии
- www.infectology.ru
- www.niidi.ru
- www.congress-ph.ru

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЛ. ПОБЕДЫ, Д. 1, М. «МОСКОВСКАЯ», ГОСТИНИЦА «ПУЛКОВСКАЯ»



191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2

Тел. 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57

E-mail: ph@peterlink.ru, www.congress-ph.ru

ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!



Острая почечно-печеночная недостаточность: этиология, патогенез и заместительная терапия

А.Ю. Николаев

Адрес для переписки: Алексей Юрьевич Николаев, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

В кратком обзоре литературы рассмотрены этиология, патогенез и современные методы заместительной терапии острой почечно-печеночной недостаточности. Отмечается эффективность альбуминового диализа с использованием собственного альбумина больного и плазмофильтрации, сопряженной с адсорбцией и диализом.

Ключевые слова: острая почечно-печеночная недостаточность, альбуминовый диализ, плазмофильтрация, аллотрансплантация печени

Острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН) является одной из наиболее распространенных форм полиорганной недостаточности. В 80–90% случаев ОППН приводит к летальному исходу, что обусловлено многоуровневыми связями между почками и печенью, опосредуемыми не только нейрогенным путем, но и многочисленными эндокринными и метаболическими факторами, а также уремическими и печеночными токсинами [1]. Между пораженными печенью и почками формируются «порочные круги», включая сосудистый порторенальный рефлекс, с взаимоускорением дисфункции обоих органов-мишеней и дальнейшим прогрессированием ОППН.

ОППН, манифестирующая острым поражением печени

Наиболее изучена ОППН, манифестирующая острым тяжелым поражением печени с последующим острым почечным поражением и быстрым формированием

острой почечной недостаточности (табл. 1). Подобный вариант развития событий может быть индуцирован фульминантной инфекцией [2, 3], алкоголизмом с выраженной портальной гипертензией [4, 5], тяжелой экзогенной интоксикацией [6], лекарствами [7], антифосфолипидным синдромом и наследственной патологией (тромбофилией) [8]. Для фульминантного вирусного гепатита характерны быстро прогрессирующее течение, высокий уровень смертности и быстрый исход в постнекротический цирроз печени у немногих выживших пациентов [9]. Фульминантный лекарственный гепатит проявляется различными формами: некротизирующим гепатитом, стеатогепатитом и холестатическим гепатитом.

Среди неинфекционных причин ОППН преобладают гепаторенальный синдром, отравление дихлорэтаном, четыреххлористым углеродом, токсином бледной поганки, а также острый жировой

гепатоз беременных и синдром Бадда – Киари [1].

ОППН, дебютирующая острой почечной недостаточностью

Острая почечно-печеночная недостаточность с первичным острым почечным поражением, вызвавшим острое поражение печени, менее изучена. Данный вариант ОППН часто развивается после тяжелого кардиогенного шока, в послеоперационном периоде при ишемическом поражении почек, острым бактериальном сепсисе и септических формах лептоспироза, сальмонеллеза, crush-синдроме, тяжелой ожоговой болезни [4, 10, 11].

Вероятность летального исхода при сочетанном остром почечно-печеночном поражении в 3 раза выше, чем при изолированном остром печеночном поражении. При этом смертность не зависит от тяжести острого почечного поражения (величины креатинина крови) и дозы стандартной заместительной почечной (диализной) терапии, что обусловлено многообразием механизмов острого поражения печени при остром почечном поражении (острая почечная недостаточность) (табл. 2). Среди уремических механизмов, повреждающих печень, выделяют метаболический ацидоз [12], снижение синтеза аргинина с накоплением асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA) [13, 14],



аккумуляцию индоксилсульфата [15], гиперфосфатемию [16], гиперпродукцию интерлейкина 2 [17].

Лечение и профилактика ОППН

В основе профилактики ОППН – элиминация печеночных и уремических токсинов и токсичных медикаментов, лечение бактериальных, вирусных, паразитарных инфекций, стабилизация центральной гемодинамики, лечение асцита со снижением портальной гипертензии и коррекцией гиповолемии, дегидратации и электролитных нарушений. Лечение ОППН в первую очередь подразумевает проведение экстракорпоральной диализной терапии.

При нарастании печеночно-почечной недостаточности, полиорганной недостаточности, печеночной энцефалопатии с мозговой гипертензией проводится альбуминовый диализ. Альбуминовый диализ также показан при ОППН, хронической и острой печеночной недостаточности, гепаторенальном синдроме, осложнениях травмы и резекции печени, дисфункции печеночного трансплантата [18].

Во время альбуминового диализа, в отличие от стандартного гемодиализа, элиминируются липофильные печеночные токсины, связанные с белком уремические токсины, включая ADMA, медикаменты, оксид азота, ложные нейромедиаторы центральной нервной системы, провоспалительные цитокины (частично). При этом стабилизируется почечная, центральная и внутримозговая гемодинамика, регрессируют печеночная энцефалопатия, отек мозга и острая печеночная недостаточность [19].

В основе альбуминового диализа лежит гемодиализация с моделированием детоксикации в печени. Акцепторные свойства циркулирующего альбуминового диализата восстанавливает регенерирующий контур (полупроницаемой мембраной (гемофильтром) и колонкой с катионообменной смолой, обеспечивающей карбоперфузию. В зависимости от стабильности гемодинамики, тяжести

ОППН и энцефалопатии альбуминовый диализ может проводиться в обычном интермиттирующем и постоянном низкопоточном режимах. Последний режим более эффективен при ОППН с неуправляемой гипотензией и отеком мозга.

Альбуминовый диализ по технологии Prometheus основан на выделении фракции собственного альбумина из плазмы пациента и одновременном осуществлении процедуры гемодиализа. При этом применяется инновационная технология сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption, FPSA) [20].

Альтернативой альбуминовому диализу является метод плазмочистиции, сопряженный с адсорбцией и диализом (plasma filtration adsorption dialysis, PFAD) [18], который также эффективно контролирует гемодинамику и элиминирует токсины благодаря контакту мембраны и сорбента не с кровью, а с плазмой больного. Альбуминовый диализ и PFAD, замещающие детоксикационные функции почек и печени, способны уменьшить проявления ОППН на срок несколько недель, что при остром воспалительном или токсическом поражении печени может привести к регенерации ее паренхимы и восстановлению функции почек. У больных циррозом печени с гепаторенальным

Таблица 1. ОППН, дебютирующая острым поражением печени

Факторы риска	Этиологические факторы
Фульминантные инфекции	Острый вирусный гепатит В с дельта-суперинфекцией, фиброзирующий холестатический гепатит С, СПИД, злокачественная тропическая малярия
Гепатотоксичные лекарства	Некротизирующий лекарственный гепатит (парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные средства, изониазид, фторхинолоны, лизиноприл, кокаин). Стеатогепатит (тетрациклины, амиодарон, зидовудин). Холестатический гепатит (эстрогены, антиандрогены, аминазин, азатиоприн, макролиды)
Алкогольная болезнь печени	Острый алкогольный гепатит или цирроз с гепаторенальным синдромом
Промышленные и органические токсины	Подострая дистрофия печени при интоксикации хлорированными углеводородами, токсином бледной поганки
Антифосфолипидный синдром, тромбофилии	Синдром Бадда – Киари
Патологическая беременность	Острый жировой гепатоз беременных, острый вирусный гепатит беременных

синдромом альбуминовый диализ и PFAD используются как временная мера для подготовки к аллотрансплантации печени.

Безальтернативным методом лечения форм ОППН у пациентов

Таблица 2. ОППН, манифестирующая острой почечной недостаточностью

Факторы, повреждающие печень, при прогрессирующем остром почечном поражении	Патогенетические последствия повреждения печени
Метаболический ацидоз	Снижение печеночного кровотока, катаболизм белка, окисление аминокислот, инсулинорезистентность
Снижение синтеза аргинина, накопление ADMA	Ингибция NO-синтазы, эндотелиальная дисфункция с риском сердечно-сосудистой смертности
Накопление индоксилсульфата	Оксидативный стресс, индукция воспаления, нарушение печеночного транспорта лекарств
Гиперфосфатемия	Ингибция регенерации гепатоцитов, риск сердечно-сосудистой смертности
Ингибция HMG-CoA-редуктазы	Накопление гепатотоксичных липидов
Накопление интерлейкина 6	Индукция SIRS, фактора некроза опухоли альфа, синтеза кортизола, лейкоцитарная инфильтрация печени, нарушение печеночного метаболизма лекарств

SIRS – синдром системного воспалительного ответа при сепсисе; ADMA – асимметричный диметиларгинин; HMG-CoA-редуктаза – редуктаза 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А; NO – оксид азота.



с плохой переносимостью альбуминового диализа, а также у больных с декомпенсированным циррозом терминальной стадии гепаторенального синдрома является аллотрансплантация печени. На сегодняшний день аллотрансплантация печени – это эффективный метод лечения тяжелых форм ОППН. Так, у боль-

ных с гепаторенальным синдромом при циррозе печени 5-летняя выживаемость после пересадки составила 70%. У 60% реципиентов печени достигался полный регресс гепаторенального синдрома и восстановление функции почек [5, 21]. При этом у 35% реципиентов наблюдалось отсроченное восстановление скорости

клубочковой фильтрации – они нуждались в регулярном гемодиализе в течение 2–3 недель после пересадки [22]. У 40% больных с гепаторенальным синдромом – реципиентов печени – функция почек не восстанавливалась, им требовались пожизненный регулярный гемодиализ или трансплантация почки. ☺

Литература

1. Arroyo V. The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication // *Contrib. Nephrology*. 2007. Vol. 156. P. 17–23.
2. Barsoum R.C. Hepatitis C virus: from entry to renal injury // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. № 7. P. 1840–1848.
3. Naqvi R., Ahmad E., Akhtar F. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003. Vol. 18. № 9. P. 1820–1823.
4. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 236 с.
5. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2012. Vol. 33. № 1. P. 55–69.
6. Isnard Bagnis C., Deray G., Baumelou A. Herbs and kidney // *Am. J. Kidney Med*. 2004. Vol. 44. № 1. P. 1–11.
7. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // *New Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349. № 5. P. 474–485.
8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литерра, 2004. 340 с.
9. Волчкова Е.В. Острый вирусный гепатит // *Практическая гепатология / под ред. Н.А. Мухина. М., 2004. С. 18–27.*
10. Van Biesen W., Yegenaga I., Vanholder R. et al. Relation between fluid status and its management on acute renal failure in ICU patients with sepsis // *J. Nephrol*. 2005. Vol. 18. № 1. P. 54–60.
11. Lane K., Dixon J.J., MacPhee I. et al. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013. Vol. 28. № 17. P. 1634–1647.
12. Kleger G.R., Turgay M., Imoberdorf R. et al. Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans // *Am. J. Kidney Dis*. 2001. Vol. 38. № 6. P. 1199–1207.
13. Salem N.A., Salem E.A., Maarouf A.M. et al. Protective effect of trapidil and l-arginine against renal and hepatic toxicity induced by cyclosporine in rats // *Ren. Fail*. 2010. Vol. 32. № 8. P. 959–968.
14. Mookerjee R.P., Malaki M., Davies N.A. et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. № 1. P. 62–71.
15. Shoji T., Wada A., Inoue K. et al. Prospective randomized study evaluating the efficacy of carbon AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function // *Nephron*. 2007. Vol. 105. № 3. P. 99–107.
16. Baquerizo A., Anselmo D., Shackleton C. Phosphorus an early predictive factor in patients with acute liver failure // *Transplantation*. 2003. Vol. 75. № 12. P. 2007–2014.
17. Fraunberger P., Want Y., Holler E. et al. Prognostic value of interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in intensive care units patients during first increase of fever // *Shock*. 2006. Vol. 26. № 1. P. 10–12.
18. Nalesso F., Brendolan A., Crepaldi C. et al. Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system (PFAD) // *Contrib. Nephrol*. 2007. Vol. 156. P. 411–418.
19. Santoro A., Mancini E., Ferramosca E. et al. Liver support systems // *Contrib. Nephrol*. 2007. Vol. 156. P. 396–404.
20. Rifai K., Manns P.M. Clinical experience with Prometheus // *Ther. Apher. Dial*. 2006. Vol. 10. № 2. P. 132–137.
21. Kramer L., Hörl W.H. Hepatorenal syndrome // *Semin. Nephrol*. 2002. Vol. 22. № 4. P. 290–301.
22. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concept // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. Suppl. 8. P. viii2–viii4.

Acute renal-hepatic failure: etiology, pathogenesis and substitutive therapy

A.Yu. Nikolayev

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Aleksey Yuryevich Nikolayev, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

Etiology, pathogenesis and current approaches of substitutive therapy administered under acute renal-hepatic failure are reviewed. Albumin dialysis based on using patient's autologous albumin as well as plasma filtration adsorption dialysis are considered as effective therapeutic tools.

Key words: acute renal-hepatic failure, albumin dialysis, plasma filtration, liver allotransplantation



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек

О.Н. Ветчинникова

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова, olg-vetchinnikova@yandex.ru

Минерально-костная болезнь, сопутствующая хронической болезни почек, – это многофакторное прогрессирующее заболевание, наиболее распространенным и тяжелым вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз. В статье рассматриваются эпидемиологические данные, патогенетические факторы и клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза. Обсуждаются преимущества и недостатки инструментальных диагностических методов заболевания. Отмечается, что патогенетическая медикаментозная терапия вторичного гиперпаратиреоза должна быть направлена на нормализацию кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, а также подавление гиперфункции околотитовидных желез.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, околотитовидные железы, паратиреоидный гормон, кальций-фосфорный обмен

Введение

Постоянное совершенствование нефропротективной стратегии и методов диализной терапии позволило существенно улучшить

прогноз при хронической болезни почек (ХБП). Однако прогрессирование осложнений ХБП – артериальной гипертонии и связанных с ней сердечно-сосудистых

заболеваний, анемии, минерально-костных нарушений – продолжает существенно влиять на медико-социальную реабилитацию и выживаемость больных. Следует отметить, что в лечении таких серьезных осложнений ХБП, как анемия и артериальная гипертония, уже достигнуты определенные успехи, в связи с чем клиницисты сосредоточились на решении другой проблемы – минерально-костные нарушения при ХБП.

Понятие минерально-костной болезни, сопутствующей ХБП, было введено в 2006 г. в Инициативе по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO). Эта патология представляет собой системное нарушение минерального и костного обмена, которое проявляется одним или комбинацией следующих отклонений:

- изменением концентрации в крови паратиреоидного гор-



мона (ПТГ), кальция, фосфора или витамина D;

- нарушением обновления и минерализации костной ткани;
- развитием кальциноза сосудов или других мягких тканей.

Минерально-костная болезнь, сопутствующая ХБП, – это многофакторное и прогрессирующее заболевание, наиболее ярким, распространенным и тяжелым вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз.

Эпидемиология

Судить о распространенности вторичного гиперпаратиреоза в диализных центрах, в том числе отечественных, достаточно сложно. Во-первых, это связано с тем, что ведущие в этой области мировые эксперты рекомендуют для больных с ХБП различные целевые уровни в крови ПТГ, кальция и фосфора (табл. 1) (Инициатива качественного контроля последствий заболевания почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI, и KDIGO) [1–3]. Во-вторых, в России в отдельных диализных центрах динамическое определение этих биохимических маркеров минерально-костных нарушений (главным образом ПТГ) затруднено.

Согласно рекомендациям KDIGO [2], распространенность вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХБП III–V стадий составляет 32%, среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, – 34%, среди пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, – 18%. Проведенный нами анализ частоты и тяжести вторичного гиперпаратиреоза в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом в нескольких центрах Московской области, свидетельствует о достаточно высокой распространенности заболевания – до половины всех больных нуждаются в профилактике развития и лечении гиперпаратиреоза, из них 6–21% страдают

тяжелым вторичным гиперпаратиреозом (табл. 2).

В последнее десятилетие появились сообщения о снижении распространенности вторичного гиперпаратиреоза. Это представляется вполне обоснованным и может быть связано с несколькими моментами. Во-первых, как известно, плазменная концентрация ПТГ находится в обратной зависимости от возраста больных (по нашим данным, $r = -0,235$, $p = 0,016$). В настоящее время наблюдается «постарение» диализной популяции (медиана возраста больных, начинающих диализ в Европе, составляет 65–71 год, медиана возраста больных, получающих гемодиализ и перитонеальный диализ в нашем центре, – 48–53 года). Во-вторых, важную роль сыграло совершенствование диализной терапии, которая приближается к выполнению все большего объема функций нативных почек. Наконец, в-третьих, немаловажным стало появление новых лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза вторичного гиперпаратиреоза.

Патогенез

Состояние околощитовидных желез тесно связано с функцией

почек – и те и другие принимают участие в метаболизме кальция и фосфора. Секретируемый в околощитовидных железах ПТГ имеет несколько органов-мишеней:

- почки – уменьшает экскрецию кальция с мочой, оказывает фосфатурический эффект и увеличивает продукцию кальцитриола;
- костная система – участвует в ее обновлении путем высвобождения необходимого количества кальция и фосфора;
- тонкий кишечник – способствует усвоению диетарного кальция, поддерживая его гомеостаз.

Согласно классическому представлению, патогенетическими механизмами вторичного гиперпаратиреоза при ХБП являются:

- снижение синтеза активной формы витамина D (кальцитриола);
- гипокальциемия;
- задержка в организме неорганического фосфата;
- аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ.

Развитие ХБП (уменьшение массы функционирующих нефронов) и некоторые другие причины (нутриционный дефицит и потеря с мочой витамина D, метабо-

Таблица 1. Целевые значения паратиреоидного гормона, кальция и фосфора при ХБП по данным различных клинических рекомендаций

Рекомендации	Параметр	Стадия ХБП			
		III	IV	V	V (диализ)
KDOQI (2003) [3]	P, ммоль/л	–	–	–	1,13–1,78
	Ca, ммоль/л	–	–	–	2,1–2,4
	ПТГ, пг/мл	–	–	–	150–300
KDIGO (2009) [2]	P, ммоль/л	–	–	–	0,81–1,45
	Ca, ммоль/л	–	–	–	2,15–2,5
	ПТГ, пг/мл	–	–	–	130–585
Национальные [1]	P, ммоль/л	0,87–1,49	0,87–1,49	1,13–1,78	1,13–1,92
	Ca, ммоль/л	2,1–2,5	2,1–2,5	2,1–2,37	2,1–2,5
	ПТГ, пг/мл	35–70	70–110	70–130	130–300

P – фосфор; Ca – кальций; ПТГ – паратиреоидный гормон.



лический ацидоз и др.) приводят к возникновению дефицита образующегося в проксимальных канальцах нефрона активной формы витамина D (кальцитриола). Дефицит кальцитриола, в свою очередь, с одной стороны, ограничивает активацию специфических рецепторов (витамин-D-чувствительных), расположенных на мембранах главных клеток (паратироцитов) околощитовидных желез, а с другой – индуцирует гипокальциемию за счет снижения всасывания кальция в кишечнике. И недостаточная активация витамин-D-чувствительных рецепторов, и гипокальциемия стимулируют секрецию ПТГ, а также вызывают развитие гиперплазии паратироцитов и гипертрофии околощитовидных желез. Снижение функции почек приводит к положительному балансу в обмене фосфора, но повышение синтеза ПТГ какое-то время обеспечивает нормальный уровень фосфора в крови. Прогрессирование ХБП сопровождается гиперфосфатемией, которая стимулирует секрецию ПТГ как напрямую, так и опосредованно – через реципрокно развивающуюся гипокальциемию. Существует еще один патогенетический механизм вторичного гиперпаратиреоза – нечувстви-

тельность костей скелета к кальциемическому действию ПТГ, которая может быть следствием все той же гиперфосфатемии, а также дефицита кальцитриола и накопления свойственных ХБП токсических метаболитов. Высказывается предположение, что при ХБП V стадии скорость костной резорбции уже максимальна, в силу чего воздействие на скелет даже очень высоких концентраций ПТГ ослаблено, или наоборот – функциональная активность остеоцитов при ХБП V стадии подавлена. Таким образом, дефицит кальцитриола, снижение в крови уровня кальция, гиперфосфатемия и аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ – вот хорошо известные факторы, ответственные за развитие вторичного гиперпаратиреоза при ХБП [4, 5].

Однако классическая схема патогенеза вторичного гиперпаратиреоза оставляла некоторые неясные моменты. Так, например, оказалось, что экскреция большей, чем в норме, фракции профильтрованного в почках фосфата – характерная черта почечной недостаточности, возникающая главным образом из-за высокого уровня ПТГ, – может иметь место и в отсутствие околощитовидных желез. При умеренно выражен-

ной ХБП содержание в плазме кальцитриола было в пределах нормы, а у детей с легким тубуло-интерстициальным поражением почек определялся значительный его дефицит, характерный для тяжелого течения ХБП. Наконец, увеличение уровня в крови ПТГ выявляется намного раньше (ХБП II стадии), чем развивающаяся гиперфосфатемия (ХБП IV и V стадии). По-видимому, этиологические механизмы развития вторичного гиперпаратиреоза при ХБП могут быть неодинаковы у разных больных [4].

Дальнейшие исследования в области вторичного гиперпаратиреоза привели к новым открытиям – фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) и трансмембранного протеина Клото. FGF-23 – гормональный пептид, синтезируемый в костных клетках; его эффекты реализуются через связывание с корцептором Клото. Точкой приложения FGF-23 являются, прежде всего, почки, где он уменьшает реабсорбцию фосфора, увеличивая его мочевую экскрецию, и ингибирует фермент 1-альфа-гидроксилазу, подавляя синтез кальцитриола. Кроме того, FGF-23 напрямую участвует в регуляции синтеза ПТГ через рецепторы в околощитовидных железах.

Таблица 2. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных (по данным Московской области)

Диализный центр, дата исследования	Число больных	Гиперпаратиреоз, % (KDOQI)			Гиперпаратиреоз, % (KDIGO)		
		Всего	Легкий/среднетяжелый ¹	Тяжелый ²	Всего	Легкий/среднетяжелый ¹	Тяжелый ²
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ, 2004*	104	52	46	6	–	–	–
Отделение гемодиализа МОНИКИ, 2011*	68	57	42	15	21	6	15
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ, 2011*	100	59	47	12	45	33	12
Отделение амбулаторного гемодиализа Московской области, 2012*	71	69	48	21	54	33	21

* Используются средние значения в крови паратиреоидного гормона (ПТГ) за указанный период. ¹ ПТГ < 1000 пг/мл. ² ПТГ ≥ 1000 пг/мл.



товидных железах. Увеличение продукции FGF-23 начинается на ранних стадиях ХБП в ответ на положительный баланс фосфора и длительно препятствует развитию гиперфосфатемии. При этом развивающийся дефицит кальцитриола, индуцируемый гиперпродукцией FGF-23, способствует развитию гиперпаратиреоза за счет ослабления геномных механизмов контроля синтеза ПТГ. Прогрессирование ХБП, приводящее к дефициту почечной экспрессии трансмембранной формы белка Клото, способствует формированию резистентности к действию FGF-23 и возникновению стойкой гиперфосфатемии. Гиперсекреция ПТГ, пролиферация, диффузная и поликлональная гиперплазия клеток околощитовидных желез, развивающиеся у больных с ХБП, на начальном этапе выполняют компенсаторную функцию, направленную на поддержание гомеостаза минерального и костного метаболизма. Со временем формируется моноклонально-нодулярная гиперплазия околощитовидных желез и развивается неконтролируемый вторичный гиперпаратиреоз. Однако нодулярная гиперплазия возникает не во всех околощитовидных железах и не у всех больных с ХБП, поэтому предположение об участии генетических механизмов в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза представляется вполне закономерным [6].

Клинические проявления

В соответствии с современной точкой зрения, ПТГ, секретируясь в повышенном количестве, становится «универсальным уремическим гормоном», вызывающим каскад системных эффектов при ХБП (табл. 3). Таким образом, у больных с ХБП развитие вторичного гиперпаратиреоза вызывает полиорганную дисфункцию. Однако следует помнить, что и сама ХБП создает сложную биохимическую ситуацию, поэтому вполне возможно, что не один, а несколько факторов могут

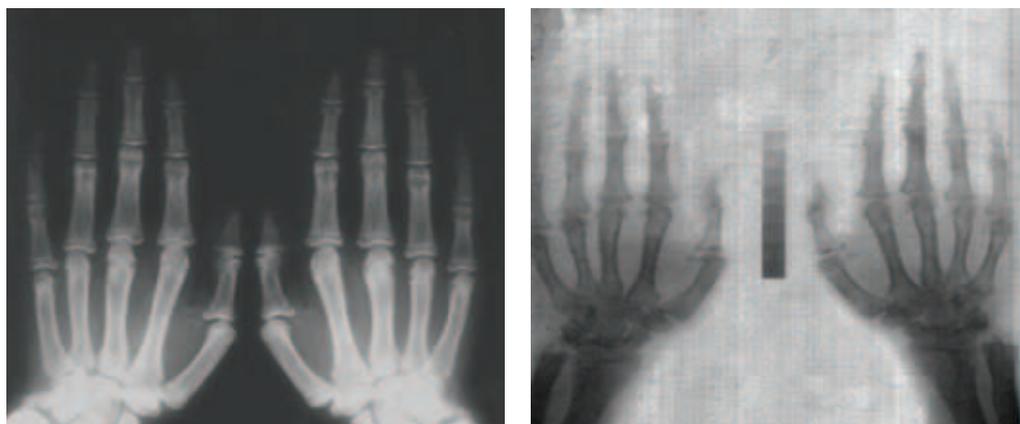


Рис. 1. Рентгенограммы кистей пациентов с ХБП V стадии (диализ) и вторичным гиперпаратиреозом: продольная исчерченность кортикального слоя пястных и фаланговых костей, маленькие кистовидные просветления в ногтевых бугристых дистальных фаланговых костей, начало акрального остеолита и выраженная очаговая субпериостальная резорбция диафизов ряда фаланговых костей и радиальных сторон ладьевидных костей

оказаться ответственными за возникновение того или иного клинического симптома. Наиболее серьезные проявления вторичного гиперпаратиреоза – поражение костей и сосудистая кальцификация. Классическое

поражение костной ткани представлено фиброзно-костным остеитом. Повышенный в крови уровень ПТГ активизирует остеокласты, приводя к кортикальной и лакунарной резорбции. Образующиеся костные полос-

Таблица 3. Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза

Органы и системы	Симптомы
Мышцы и скелет	<ul style="list-style-type: none"> Боли в костях Переломы Острая ложная подагра Кальцифицированные артриты; деформация скелета Проксимальная миопатия Спонтанные разрывы сухожилий Задержка роста Смещение эпифизов Кальцификация опухолей
Сердечно-легочная система	<ul style="list-style-type: none"> Кальцификация коронарных сосудов, миокарда, блокада проводящих путей сердца, сердечная недостаточность Кальцификация легочных сосудов Артериальная гипертония
Кожные проявления	<ul style="list-style-type: none"> Зуд Кальцификация кожи
Офтальмологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> Кальцификация роговицы (поверхностная кератопатия) Кальцификация конъюнктивы (с симптомами «красного глаза» или «белого глаза»)
Метаболические и эндокринные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к инсулину Гипертриглицеридемия Импотенция Нарушение менструального цикла и/или бесплодие
Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> Анемия Панцитопения
Неврологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> Энцефалопатия Периферическая нейропатия Нарушения интеллекта



Таблица 4. Результаты рентгенографии костей кистей и позвоночника у больных ХБП V стадии (перитонеальный диализ) при вторичном гиперпаратиреозе

Рентгенологический симптом	Число больных, n (%)
Нормальная R-грамма	3 (5,6%)
Повышение R-прозрачности	
■ слабое	11 (20,4%)
■ умеренное	23 (42,6%)
■ выраженное	13 (23,2%)
Истончение кортикального слоя	11 (20,4%)
Субпериостальная резорбция	
■ слабая	9 (16,7%)
■ умеренная	7 (13,0%)
■ выраженная	8 (14,8%)
Продольная исчерченность кортикального слоя («разволокненность»)	8 (14,8%)
Кистовидные просветления костной ткани	8 (14,8%)
Остеолиз ногтевых бугристых	9 (16,7%)
Грубоволокнистая структура трабекул	4 (7,4%)
Деформация тел позвонков	2 (3,7%)

Таблица 5. Частота и тяжесть остеопенического синдрома в различных областях скелета у больных ХБП V стадии (перитонеальный диализ) при вторичном гиперпаратиреозе

Область скелета	Число больных, n (%)	T-критерий
Дистальный отдел предплечья (n = 54)	41 (75,9%)	-2,0 ± 0,8
Проксимальный отдел бедра (n = 26)		
■ шейка бедра	21 (80,7%)	-1,5 ± 0,7
■ область Варда	21 (80,7%)	-1,6 ± 0,7
■ большой вертел	19 (73,1%)	-1,6 ± 0,9
■ в целом	20 (76,9%)	-1,5 ± 0,5
Поясничный отдел позвоночника (n = 26)		
■ L1	16 (61,5%)	-1,2 ± 0,8
■ L2	17 (65,4%)	-1,4 ± 0,7
■ L3	15 (57,7%)	-1,2 ± 0,8
■ L4	15 (57,7%)	-1,3 ± 0,8
■ L1-L4	16 (61,5%)	-1,3 ± 0,8
■ L2-L4	16 (61,5%)	-1,2 ± 0,8

ти заполняются остеобластами, синтезирующими collagen. В результате нарушенного костного метаболизма формируется неорганизованная кость со сниженной механической плотностью.

К рентгенологическим признакам фиброзно-кистозного остейта относятся повышение прозрачности костной ткани (остеопороз), диффузная матовость поверхности (симптом «матового стекла»), неравномерная плотность костной ткани (чередующиеся участки повышенной резорбции и склероза – симптом «соль и перец») в плоских костях (например, черепа), истончение, субпериостальная резорбция, продольная исчерченность кортикального слоя («разволокненность»), остеолит ногтевых бугристых, кистовидные просветления, кисты («коричневые» опухоли), деформация тел позвонков, патологические костные переломы (рис. 1). В таблице 4 представлены результаты анализа рентгенографии кистей и позвоночника 54 больных на перитонеальном диализе, отражающие распространенность указанных признаков.

Еще одним характерным проявлением костной патологии при вторичном гиперпаратиреозе является снижение минеральной плотности костной ткани, определяемое методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Следует подчеркнуть, что информативность данного метода существенно возрастает в рамках динамического наблюдения. Наш опыт показывает, что формирование остеопенического синдрома чаще и в большей степени наблюдается в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра, то есть в костях с кортикальной структурой (табл. 5). Снижение минеральной костной массы при вторичном гиперпаратиреозе – важнейший фактор риска возникновения костных переломов (по нашим данным, относительный риск составил 3,8).

Другим серьезным проявлением вторичного гиперпаратиреоза является артериальная кальцификация. Характерная особенность этого вида кальцификации – отложение солей кальция в средней оболочке (меди) артерий различного калибра. Исследования убедительно демонстрируют тесную связь между

уровнем в крови ПТГ и выраженностью артериальной кальцификации. Так, средний индекс кальцификации коронарных артерий у гемодиализных больных составил 625, 866, 1203 и 1873 ед. Хаунсфилда соответственно при уровне ПТГ у них 0–150, 150–300, 300–600 и > 600 пг/мл [7]. Кальцификация меди артерий (медиакальциноз, склероз Менкеберга) чреват развитием сосудистой ригидности, увеличением скорости распространения пульсовой волны, коронарной гипоперфузией и сердечной патологией (гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность), а как известно, сердечно-сосудистые причины занимают ведущее место (40–50%) среди причин смерти диализных пациентов. К редкой, но тяжелой форме кальцификации меди мелких артерий и артериол кожи и подкожной клетчатки относится феномен кальцифилаксии. Окклюзирующая пролиферация меди мелких артерий и артериол кожи, связанная с развитием в них тромбоза, приводит к ишемическому поражению кожи.

Кроме артерий кальцификаты могут образовываться в коже, сердце, легких, суставах и других органах (висцеральная кальцификация), вызывая разнообразную клинику лабораторную симптоматику (рис. 2). Например, кальцификация сердечных клапанов опасна развитием пороков сердца и сердечной недостаточности, нарушением сердечного ритма и проводимости, а также повышает риск инфекционного эндокардита. У наблюдаемых нами больных с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, подвергшихся паратиреоидэктомии (ПТЭ), частота обнаружения кальцификатов в стенке аорты, подклапанных структурах и фиброзном кольце митрального и/или аортального клапанов сердца, по данным эхокардиографии, составила 75%.

Диагностика

Информативным диагностическим критерием вторичного гипер-



паратиреоза следует считать повышенный уровень в крови ПТГ. У больных с ХБП для обеспечения нормального процесса ремоделирования кости требуется более высокий уровень ПТГ, чем в физиологических условиях, поэтому целевые значения гормона были установлены в зависимости от состояния функции почек (табл. 1). Как показали наши исследования, колебания показателей кальций-фосфорного обмена при вторичном гиперпаратиреозе носят разнонаправленный характер (табл. 6). Уровень сывороточного кальция либо находится в пределах целевых значений, либо имеет тенденцию к снижению. Гиперкальциемия – облигатный критерий первичного гиперпаратиреоза – даже при тяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза встречается довольно редко. Так, из наблюдаемых нами 48 больных с тяжелым течением гиперпаратиреоза, подвергшихся ПТЭ, гиперкальциемии (сывороточная концентрация кальция 2,6–2,7 ммоль/л) имели всего лишь 7. Важно помнить, что гиперкальциемия у больных с ХБП может быть обусловлена не только вторичным гиперпаратиреозом, но и приемом кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов, синтетических аналогов активной формы витамина D, а также онкологическими заболеваниями. Напротив, гиперфосфатемия при вторичном гиперпаратиреозе наблюдается часто. Гиперфосфатемия обусловлена либо недостаточной коррекцией обмена фосфора при снижении функции почек или проведении диализа, тогда она инициирует развитие и прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза, либо, при далеко зашедшем вторичном гиперпаратиреозе, причиной гиперфосфатемии является поступление фосфора из костной ткани. Определение биохимических маркеров костного метаболизма у больных с вторичным гиперпаратиреозом в широкой клинической практике сегодня не проводится из-за сложности и до-

рогоvizны методов исследования. Но динамическая регистрация активности общей щелочной фосфатазы является информативным критерием присоединения расстройства костного метаболизма, а также тяжести вторичного гиперпаратиреоза (табл. 7). Об этом свидетельствует обнаруженная нами высокодостоверная прямая корреляционная зависимость между активностью общей щелочной фосфатазы и уровнем ПТГ (по нашим данным, $r = 0,497$, $p = 0,0001$), хотя известно, что источником повышения активности общей щелочной фосфатазы могут быть не только костная, но и другие ткани.

Важным этапом диагностического подтверждения вторичного гиперпаратиреоза является установление точной локализации патологически измененных (одной или нескольких) околощитовидных желез – так называемая топическая диагностика. По результатам нашего исследования, которые совпадают с данными и других специалистов, проводивших подобные исследования, информативность инструментальных методов визуализации околощитовидных желез, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография, радиоизотопная скинтиграфия (^{99m}Tc -технетрил), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, неоднозначна [8].



Рис. 2. Околосуставная кальцификация у пациента К. с ХБП V стадии (диализ) и вторичным гиперпаратиреозом тяжелого течения

В действительности УЗИ околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе обладает высокой разрешающей способностью, которая может приближаться к абсолютной, при условии:

- 1) типичного расположения околощитовидных желез;
- 2) отсутствия сопутствующих заболеваний щитовидной железы;
- 3) выполнения исследования опытным, направленно подготовленным специалистом;
- 4) проведения цитологического анализа ткани, полученной в результате тонкоигольной аспирационной биопсии узлового образования.

Цитологический метод в диагностике вторичного гиперпаратиреоза информативен (структура

Таблица 6. Показатели кальций-фосфорного обмена у больных ХБП V стадии (диализ) с вторичным гиперпаратиреозом

Показатель	Здоровые лица (n = 22)	Вторичный гиперпаратиреоз различной степени тяжести	Вторичный гиперпаратиреоз тяжелого течения
Кальций (ионизированный), ммоль/л	1,18 ± 0,08	1,02 ± 0,10*	1,18 ± 0,15
Кальций общий, ммоль/л	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1*	2,4 ± 0,2
<ul style="list-style-type: none"> ■ выше целевого уровня, % больных ■ ниже целевого уровня, % больных ■ целевой уровень, % больных 		3,7 40,7 55,6	14,6 4,2 81,2
Фосфор, ммоль/л	1,1 ± 0,2	2,3 ± 0,3*	2,4 ± 0,4*
<ul style="list-style-type: none"> ■ выше целевого уровня, % больных ■ целевой уровень, % больных 		64,8 35,2	91,7 8,3

* Различия достоверны по сравнению с показателем у здоровых лиц.

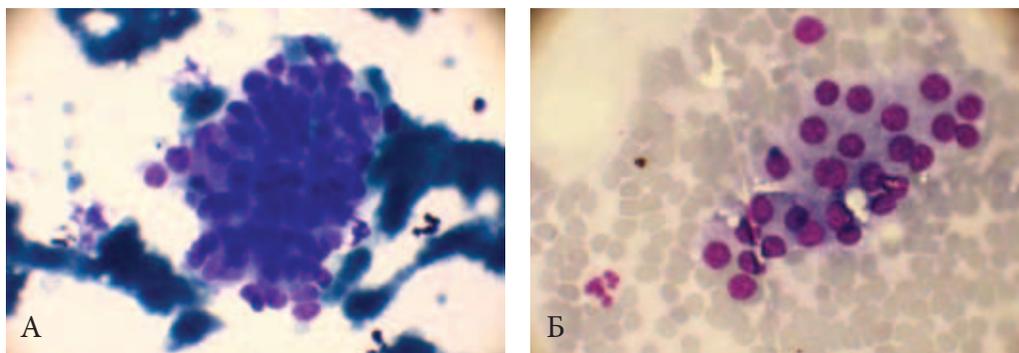


Рис. 3. Эпителиальные клетки околощитовидных желез и щитовидной железы: А – главные паратироциты (эпителиальные клетки околощитовидных желез); Б– тироциты (клетки фолликулярного эпителия щитовидной железы)

клеток околощитовидных желез во время окраски и фиксации материала не изменяется, позволяет верифицировать пролиферативный процесс и определить функциональное состояние околощитовидных желез), экономичен и прост в выполнении (не требует специального оборудования, доступен в поликлинических условиях), малотравматичен (хорошо воспроизводим). Ткань гиперплазированной околощитовидной железы имеет строго очерченные цитологические особенности, которые четко контрастируют с таковыми ткани щитовидной железы. Основными цитоморфологическими отличиями околощитовидных желез являются полигональная форма и базофильная окраска цитоплазмы главных клеток эпителия (главные паратироциты), которые либо сгруппированы в розеткообразные структуры, либо образуют тяжи или компактные скопления (рис. 3). К частым цитологическим находкам относятся цитоплазматические грануляции в главных паратироцитах, представляющие, по-видимому, секреторные гра-

нулы с ПТГ, к редким – обнаружение оксифильных паратироцитов и элементов жировой ткани. Чувствительность и специфичность мультиспиральной компьютерной томографии околощитовидных желез часто сопоставимы с таковыми при УЗИ желез. Однако диагностическая ценность мультиспиральной компьютерной томографии возрастает при атипичном расположении околощитовидных желез. По мнению многих исследователей, радиоизотопная скintiграфия (^{99m}Tc -технетрил), в том числе с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, является наиболее чувствительным методом топической диагностики околощитовидных желез. Однако анализ собственных данных не позволяет полностью согласиться с данной точкой зрения. При использовании этих методик, как правило, визуализируется одна, редко 2–3, по-видимому, наиболее функционально активные околощитовидные железы. Кроме того, радиоизотопная скintiграфия (^{99m}Tc -технетрил) и однофотонная эмиссионная компьютерная

томография относятся к высокозатратным и сложно воспроизводимым диагностическим манипуляциям. Следовательно, на этапе подготовки к ПТЭ ни радиоизотопная скintiграфия (^{99m}Tc -технетрил), ни однофотонная эмиссионная компьютерная томография не являются обязательными визуализирующими методами обследования больных с ХБП. Показаниями для их выполнения могут быть:

- 1) отсутствие визуализации околощитовидных желез по данным УЗИ и/или мультиспиральной компьютерной томографии при наличии клинко-лабораторной симптоматики вторичного гиперпаратиреоза тяжелого течения, требующего выполнения ПТЭ (такая ситуация практически не встречается);
- 2) персистирующий или рецидивирующий вторичный гиперпаратиреоз после ПТЭ.

Однако даже в случае рецидива вторичного гиперпаратиреоза, как об этом свидетельствуют наши наблюдения, радиоизотопная скintiграфия (^{99m}Tc -технетрил) не всегда результативна. При интраоперационной ревизии может обнаружиться большее количество околощитовидных желез, чем при любом из описанных методов визуализации. Даже отсутствие визуализации околощитовидных желез не исключает необходимости проведения ПТЭ, показания к которой основываются на результатах клинко-лабораторно-инструментального обследования. Интраоперационная ревизия всех околощитовидных желез в зоне типичного и атипичного их расположения должна проводиться независимо от данных предоперационной топической диагностики.

В диагностическом плане определенный интерес представляет дифференциация аденомы (так называемый третичный гиперпаратиреоз) и гиперплазии околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе. Это связано с тем, что тактика лечения при этих двух состояниях

Таблица 7. Активность общей щелочной фосфатазы у больных ХБП V стадии (диализ) с вторичным гиперпаратиреозом

Активность общей щелочной фосфатазы	Вторичный гиперпаратиреоз различной степени тяжести	Вторичный гиперпаратиреоз тяжелого течения
Количество норм (N)	1,2–5	1,5–16
Среднее количество норм (N)	1,2 ± 0,9	3,8 ± 2,7
Повышена, % больных	44,4	97,9
Норма, % больных	55,6	2,1



Таблица 8. Основные фосфатсвязывающие лекарственные средства

Класс препаратов	Препараты	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Кальцийсодержащие	Кальция карбонат Кальция ацетат	Эффективный, дешевый	Передозировка кальция (увеличение артериальной кальцификации, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, гиперкальциемия)
Металлсодержащие	Алюминия гидроксид	Эффективный, дешевый	Токсичность при ХПН – анемия, деменция, остеомаляция
	Магния карбонат	Не вызывает сосудистой кальцификации, дешевый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
	Лантана карбонат	Эффективный, не вызывает сосудистой кальцификации	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, всасывание в кровотоки, накопление в тканях (кости)
Ни кальций, ни металл не содержащие	Севеламера гидроксид Севеламера карбонат	Не вызывает сосудистой кальцификации, снижает холестерин липопротеидов низкой плотности, замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшает риск смертельного исхода	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, высокая стоимость

принципиально различная: хирургическое лечение в первом случае и медикаментозное – во втором. Результаты проведенного нами ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что до операции точная верификация третичного гиперпаратиреоза у больных с ХБП практически невозможна [9]. Специфические клинические и лабораторные критерии третичного гиперпаратиреоза весьма неопределенны. Косвенными, но обязательными факторами, определяющими развитие аденом околощитовидных желез, могут служить длительный почечный анамнез (наличие врожденной или наследственной нефропатии, длительное течение ХБП на додиализном этапе) и продолжительное проведение диализной терапии. Следует обращать особое внимание на гиперкальциемию, особенно если она стабильна и/или продолжает нарастать (с учетом приема кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и аналогов активной формы витамина D). Необходим обязательный динамический анализ состояния костной системы (структуры и плотности костей) по данным рентгенографии и определение минеральной костной массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорб-

циометрии. В то же время при решении вопроса о хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза точная дооперационная верификация аденомы околощитовидных желез не является обязательной.

Лечение

Терапевтическая тактика при вторичном гиперпаратиреозе – это комплексное воздействие на основные патогенетические механизмы заболевания:

- снижение сывороточной концентрации фосфора путем ограничения поступления фосфора с продуктами питания, выбора адекватной диализной программы и использования фосфатсвязывающих препаратов;
- коррекция гипокальциемии;
- назначение медикаментозных средств, подавляющих синтез ПТГ в околощитовидных железах.

Поддержание целевой сывороточной концентрации фосфора является обязательным условием в программе профилактики развития и предупреждения прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза. Однако соблюдение больными ХБП малофосфатной диеты, особенно на этапе диализной терапии, затруднено – во-первых, из-за необходимости приема достаточно высокой (не менее

1 г/кг) квоты белка в суточном рационе (а большая часть фосфора попадает в организм именно с белком), во-вторых, из-за низкой мотивации многих пациентов и, в третьих, из-за отсутствия реальной информации о содержании фосфора в тех или иных продуктах и напитках. Возможности диализной терапии в удалении фосфора из организма также оказались ограниченными. В процессе гемодиализа фосфор удаляется из крови в первые два часа процедуры, затем его сывороточная концентрация нарастает за счет поступления аниона из внутриклеточного пространства.

Для достижения целевого уровня фосфора в крови у больных с ХБП используют фосфатсвязывающие

Алгоритм лечения вторичного гиперпаратиреоза в диализной популяции в соответствии с целевыми значениями KDOQI и KDIGO диктует использование комбинации препаратов с различным механизмом действия (неселективные или селективные активаторы витамин-D-рецепторов и кальцимитетики).



Таблица 9. Терапевтическая эффективность препаратов активной формы витамина D и цинакалцета у больных с ХБП V стадии (диализ)

Лекарственное средство	Период наблюдения	Целевой ПТГ, % пациентов	Среднее абсолютное снижение ПТГ	Изменение уровней фосфора, кальция в крови
Альфакальцидол	12 мес.	71%	35% Исходно: 610 ± 176 пг/мл Месяц 12: 396 ± 137 пг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ■ гиперфосфатемия – 79% ■ увеличение кальция до целевых значений – 56% ■ гиперкальциемия – 6%
	24 мес.	76%	52% Исходно: 610 ± 176 пг/мл Месяц 24: 293 ± 107 пг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ■ гиперфосфатемия – 74% ■ увеличение кальция до целевых значений – 52% ■ гиперкальциемия – 11%
Парикальцитол	12 недель	60%	24% Исходно: 738 ± 255 пг/мл Неделя 12: 396 ± 137 пг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ■ гиперфосфатемия – 70% ■ увеличение кальция до целевых значений – 0% ■ гиперкальциемия – 20%
Цинакалцет	12 мес.	90%	63% Исходно: 1294 ± 588 пг/мл Месяц 12: 475 ± 133 пг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ■ гипокальциемия – 42% ■ гипофосфатемия – 0%
	24 мес.	100%	72% Исходно: 1294 ± 588 пг/мл Месяц 24: 367 ± 103 пг/мл	<ul style="list-style-type: none"> ■ гипокальциемия – 43% ■ гипофосфатемия – 0%

препараты. В диализной популяции доля пациентов, нуждающихся в постоянном приеме этих препаратов, высока и составляет в среднем 80%. Существует несколько классов фосфатсвязывающих препаратов, каждый из которых обладает как преимуществами, так и недостатками (табл. 8).

До недавнего времени российские пациенты имели возможность получать исключительно кальцийсодержащий фосфатсвязывающий препарат – кальция карбонат. В последние несколько лет ситуация существенно изменилась – появился отечественный кальция ацетат (Нефродин) и зарегистрировано лекарственное средство – севеламера гидрохлорид (Ренагель).

Фосфатсвязывающая способность кальция ацетата в 2 раза выше, а всасываемость его в кишечнике значительно меньше, чем у кальция карбоната. По мнению одних исследователей, эпизоды гиперкальциемии при использовании кальция ацетата встречаются реже, по мнению других – с той же частотой, что и при использовании кальция карбоната. Определенные надежды в вопросе коррекции

гиперфосфатемии клиницисты связывают с появлением на российском фармацевтическом рынке севеламера гидрохлорида. Севеламер – это синтетический фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальция, который действует в тонком кишечнике, не всасывается и обладает высоким индексом связывания фосфатов, поступающих с пищей.

Важное место в лечебном процессе вторичного гиперпаратиреоза принадлежит современным лекарственным средствам, подавляющим гиперфункцию околощитовидных желез. К ним относятся:

- препараты активной формы витамина D – нативный витамин D (кальцитриол) и синтетические аналоги неселективного (альфакальцидол) и селективного (парикальцитол) действия, вызывающие активацию специфических рецепторов, расположенных на поверхности клеток околощитовидных желез (главных паратирицитов);
- кальцимитетик, оказывающий аллостерическую модуляцию кальцийчувствительных рецепторов, расположенных также на поверхности клеток околощитовидных желез (главных паратирицитов).

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов активной формы витамина D неселективного действия для лечения вторичного гиперпаратиреоза; этот опыт свидетельствует об обратном развитии под действием терапии как лабораторных, так и костных нарушений. Однако кроме околощитовидных желез органами-мишенями этих лекарственных средств являются тонкий кишечник, где увеличивается абсорбция потребляемых с пищей кальция и фосфора, и кости, в которых усиливаются резорбтивные процессы, поэтому риск возникновения гиперкальциемии и гиперфосфатемии при лечении препаратами активной формы витамина D неселективного действия достаточно высок. Кроме того, бесконтрольное их применение опасно развитием низкообменного заболевания костей – адинамической костной болезни [10–12].

Наши данные совпадают с наблюдениями других исследователей (табл. 9). У диализных больных неселективные аналоги активной формы витамина D эффективны для профилактики развития, а также лечения и предупреждения прогрессирования



легкого и умеренно выраженного гиперпаратиреоза, не сопровождающегося гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Регулярный прием этих препаратов приводит к нормализации кальциевого баланса, снижению и достижению целевого уровня ПТГ в крови, то есть оказывает патогенетическое воздействие. На этом фоне улучшается костный метаболизм, минимизируется потеря и происходит увеличение костной минеральной массы. Однако данному классу препаратов присущи побочные эффекты: гиперфосфатемия (встречается достаточно часто), гиперкальциемия и избыточное подавление функции околощитовидных желез (встречается реже) [13].

Стремление нивелировать нежелательные явления, свойственные неселективным препаратам активной формы витамина D, привело к созданию новой группы лекарственных средств, обладающих селективной активацией витамин-D-рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток околощитовидных желез. Доклинические и клинические испытания показали: насколько эти препараты активны в отношении подавления секреции ПТГ, настолько они неактивны в отношении всасывания кальция и фосфора в кишечнике и резорбции их из костей. Среди селективных активаторов витамин-D-рецепторов наиболее широкое клиническое применение в лечении вторичного гиперпаратиреоза приобрел парикальцитол [14, 15].

Наш первый опыт по использованию парикальцитола сопоставим с данными опубликованных исследований. Он свидетельствует о перспективности применения парикальцитола для предупреждения прогрессирования и лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с целевыми параметрами кальций-фосфорного обмена. В отношении снижения ПТГ препарат не уступает по эффективности неселективным активаторам витамин-D-рецепторов, однако в отдельных случаях

вызывает гиперфосфатемию и гиперкальциемию (табл. 9).

Несколько лет назад в арсенале клиницистов появился новый препарат с принципиально иным антигиперпаратиреоидным механизмом действия – цинакалцет. На сегодняшний день цинакалцет является первым и единственным кальцимиметиком, оказывающим универсальное воздействие на околощитовидные железы. Он вызывает аллостерическую модуляцию кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток, и тем самым снижает порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций. Это обеспечивает регуляцию и точный контроль над секрецией ПТГ, что приводит к подавлению и обратному развитию гиперплазии околощитовидных желез. Первые исследования убедительно продемонстрировали способность цинакалцета не только снижать и длительно удерживать в целевом диапазоне уровень ПТГ в крови и параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, но также улучшать прочность костной ткани и предупреждать развитие сосудистого и сердечного кальциноза [16–20].

Большой интерес в плане создания лечебного алгоритма вторичного гиперпаратиреоза представляют результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований – EVOLVE (Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events – Оценка влияния терапии цинакалцетом на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений) и BONAFIDE (Bone Histomorphometry Assessment For Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism of End Stage Renal Disease – Гистоморфометрическая оценка кости у пациентов на диализе с вторичным гиперпаратиреозом вследствие терминальной стадии болезни почек), полученные совсем недавно. Исследование EVOLVE доказало, что включение цинакалцета в лечебный алгоритм вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов препятствует

прогрессированию этого серьезного осложнения и уменьшает потребность в хирургическом лечении [21–23]. В исследование EVOLVE были включены 3883 пациента на гемодиализе со среднетяжелым и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, рандомизированных на прием цинакалцета/плацебо. Большинство пациентов принимали препараты активной формы витамина D и фосфатсвязывающие лекарственные средства, длительность наблюдения составила 64 месяца. За время наблюдения ПТЭ была выполнена 278 (14,4%) пациентам в плацебо-группе и 140 (7%) – в основной группе. Прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза отмечено соответственно у 470 (24%) и у 240 (12%) пациентов; в плацебо-группе 443 (22,9%) пациента перешли на прием коммерческого цинакалцета. Таким образом, в группе цинакалцета по сравнению с плацебо-группой относительный риск ПТЭ составил 0,44 (95% 0,36–0,54), относительный риск перехода на прием коммерческого цинакалцета – 0,41 (95% 0,35–0,48), относительный риск прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза с развитием гиперкальциемии – 0,43 (95% 0,37–0,50). Отсроченный статистический анализ показал, что в последующие 6 месяцев у пациентов, принимавших цинакалцет, потребность в ПТЭ была также на 10% меньше, чем в плацебо-группе ($p=0,03$).

В другом многоцентровом открытом дескриптивном исследо-

У диализных больных неселективные аналоги активной формы витамина D эффективны для профилактики развития, а также лечения и предупреждения прогрессирования легкого и умеренно выраженного гиперпаратиреоза, не сопровождающегося гиперкальциемией и гиперфосфатемией.



Таблица 10. Механизмы действия препаратов активной формы витамина D и цинакалцета при вторичном гиперпаратиреозе

Класс препаратов	Маркеры минерально-костного обмена метаболизма			
	ПТГ	Кальций	Фосфор	FGF-23
Лекарственные средства активной формы витамина D неселективного действия	↓	↑	↑	↑
Лекарственные средства активной формы витамина D селективного действия	↓	±	±	↑
Кальцимитетики (цинакалцет)	↓	↓	↓	↓

ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23).

вании BONAFIDE, включившем больных с вторичным гиперпаратиреозом, получавших лечение диализом, через 1 год лечения цинакалцетом установлено уменьшение скорости костеобразования, выраженности остеофиброза, а также улучшение в целом гистологической картины костной ткани с нормализацией последней в 26% случаев [24].

Наши данные сопоставимы с результатами проведенных исследований. Они свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности цинакалцета для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных ХБП V стадии, получающих заместительную почечную терапию (табл. 9) [25]. Препарат обеспечивает хороший и длительный контроль целевых уровней в крови ПТГ и фосфора, назначение же синтетических аналогов активной формы витамина D и карбоната кальция практически исключает развитие гипокальциемии. Удовлетворительный ответ на терапию цинакалцетом с минимальной встречаемостью нежелательных явлений надежнее при легком и среднетяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза. Как показывает наше наблюдение, прогнозирование и достижение хорошего результата при тяжелых нарушениях костного и кальций-фосфорного метаболизма представляет определенные трудности. Таким пациентам требуется длительное титрование дозы препарата с установлением поддерживающей дозы и постоянная коррекция нежелательных явлений.

К отдельной, на наш взгляд важной, категории, демонстрирующей высокую эффективность цинакалцета, следует отнести пациентов с персистирующим и рецидивирующим вторичным гиперпаратиреозом после проведенной ПТЭ, у которых выполнение повторной операции может оказаться невозможным. Мы наблюдаем нескольких таких пациентов на протяжении 4 лет [26]. Наконец, наш первый опыт показывает, что цинакалцет обеспечивает длительное эффективное лечение третичного гиперпаратиреоза у реципиентов с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом. Это позволяет избежать хирургического вмешательства, хотя у отдельных больных с нодулярной гиперплазией околотитовидных желез, по мнению авторов, клиническим эквивалентом которой при УЗИ служит диаметр железы более 1 см, может возникнуть резистентность к проводимой терапии цинакалцетом [27].

Таким образом, оба класса препаратов оказывают влияние на тот или иной патогенетический механизм вторичного гиперпаратиреоза при ХБП (табл. 10). Однако накопленные к настоящему времени клинические данные и собственная клиническая практика лечения вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных и реципиентов почечного трансплантата, а также «широта» патогенетического воздействия позволяют прогнозировать более высокую потребность в цинакалцете.

Следует подчеркнуть, что основными принципами современной медикаментозной терапии вторичного гиперпаратиреоза являются:

- индивидуализация подхода к выбору алгоритма лечения;
- использование комбинированной терапии с включением лекарственных препаратов с различным механизмом действия и профилем безопасности.

При планировании схемы лечения вторичного гиперпаратиреоза у конкретного больного следует учитывать многие факторы. Среди них важную роль играют качество и адекватность диализа, уровень в крови маркеров костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена, эффективность и стоимость лекарственных препаратов и др. Несмотря на выраженный антигиперпаратиреоидный эффект обоих классов лекарственных средств (активные метаболиты витамина D и кальцимитетики), реальное применение их представителей в виде монотерапии будет все-таки ограниченным.

Лекарственные средства активной формы витамина D неселективного и селективного действия могут быть использованы:

- для профилактики развития вторичного гиперпаратиреоза (при целевых или ниже целевых уровнях в крови кальция и фосфора);
- для лечения легкого и умеренно тяжелого вторичного гиперпаратиреоза (при целевом уровне в крови фосфора);
- для лечения третичного гиперпаратиреоза после успешной трансплантации почки в отсутствие гиперкальциемии;
- для проведения комбинированной терапии с цинакалцетом.

Показаниями для назначения цинакалцета служат:

- легкий, умеренно тяжелый и тяжелый вторичный гиперпаратиреоз на этапе диализной терапии;
- третичный гиперпаратиреоз после успешной транспланта-



ции почки при наличии гиперкальциемии;

- планирование комбинированной терапии с лекарственными средствами активной формы витамина D.

Современный алгоритм лечения вторичного гиперпаратиреоза в диализной популяции в соответствии с целевыми значениями KDOQI и KDIGO диктует использование комбинации препаратов с различным механизмом действия. Проведение комбинированной терапии оптимально с точки зрения и клинической, и экономической эффективности, потому что обеспечит:

- усиление антигиперпаратиреотического эффекта за счет различного лечебного действия препаратов;
- нивелирование нежелательных явлений каждого из препаратов;
- достижение максимально-го соотношения «эффективность/стоимость».

Последовательность назначения комбинации препаратов может быть разнообразной в зависимости от тяжести вторичного гиперпаратиреоза и расстройств кальций-фосфорного обмена. При отсутствии гиперфосфатемии лечение может начинаться с неселективных или селективных активаторов витамин-D-рецепторов, а при развитии гиперфосфатемии и/или гиперкальциемии дополняться цинакалцетом. Или, наоборот, при исходной не поддающейся коррекции гиперфосфатемии лечение начинают с цинакалцета; в случае развития стойкой гипокальциемии при условии достижения целевого значения фосфора назначаются активные формы витамина D (неселективные или селективные).

У некоторых больных современная патогенетическая медикаментозная терапия вторичного гиперпаратиреоза не позволяет полностью нормализовать кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм. Такая ситуация наблюдается в случае трансформации диффузной гиперплазии

околощитовидных желез в диффузно-узловую или узловую, и эти больные нуждаются в выполнении ПТЭ. К факторам риска выполнения ПТЭ относят длительность диализной терапии, молодой возраст, женский пол, принадлежность к белой расе, отсутствие диабета, внутривенное применение препаратов витамина D, некоторые сопутствующие заболевания, перенесенную пересадку почки и плазменный уровень ПТГ [28]. По данным этой же группы авторов, частота ПТЭ среди гемодиализных больных США на протяжении 10 лет (1992–2002) имела двухфазный характер изменения: она составила 11,6 на 1000 пацентио-лет в 1992 г., уменьшилась до 6,8 на 1000 пацентио-лет в 1998 г. и вновь вернулась к первоначальному уровню – 11,8 на 1000 пацентио-лет – в 2002 г.

Единого мнения об абсолютных показаниях к ПТЭ при вторичном гиперпаратиреозе, в отличие от первичного, не сложилось. Специалисты обсуждают формирование третичного гиперпаратиреоза, прогрессирующее поражение скелета, развитие сосудистой и висцеральной кальцификации, возникновение кальцифилаксии. Наш опыт свидетельствует, что показания к хирургическому лечению при вторичном гиперпаратиреозе определяются при динамическом наблюдении и комплексной оценке клинической и лабораторной симптоматики. Клиническими критериями могут быть усиление костно-суставных болей, изменение походки, признаки сосудистой кальцификации («глазные» симптомы). Среди лабораторных критериев необходимо выделить стабильное повышение уровня ПТГ более 1000 пг/мл, гиперфосфатемию и стойкое повышение произведения «кальций × фосфор», нарастание активности щелочной фосфатазы в 2–3 раза, появление и прогрессирование костных нарушений по данным рентгенографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также неэффективность медикаментозной терапии.

В настоящее время используется несколько методов ПТЭ:

- субтотальная;
- тотальная;
- тотальная с аутотрансплантацией фрагмента наименьшей из околощитовидных желез в мышечную ткань;
- с билатеральной шейной тимэктомией.

К серьезным осложнениям послеоперационного периода относятся персистенция и рецидивирование вторичного гиперпаратиреоза. Причиной персистенции, то есть сохранения вторичного гиперпаратиреоза после выполненной ПТЭ, является как эктопическое в средостении или в другом месте расположение околощитовидных желез, так и не полный объем операции при типичной анатомической локализации желез. Возможность развития рецидива вторичного гиперпаратиреоза в отдаленные после ПТЭ сроки связана с продолжением диализной терапии и сохранением факторов риска возникновения данного осложнения ХБП. Основой – «субстратом» – рецидива вторичного гиперпаратиреоза могут быть оставленный после субтотальной ПТЭ или аутотрансплантированный в мышцу предплечья фрагмент околощитовидных желез, а также обнаруживаемые у некоторых диализных больных в жировой клетчатке, окружающей трахею, мелкие островки паратиреоидной ткани [29].

Встречаемость этих осложнений, согласно опубликованной инфор-

Цинакалцет способен не только снижать и длительно удерживать в целевом диапазоне уровень ПТГ в крови и параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, но и улучшать прочность костной ткани, предупреждая развитие сосудистого и сердечного кальциноза.



Вторичный гиперпаратиреоз – серьезное с прогрессирующим течением осложнение ХБП, требующее проведения профилактических и лечебных мероприятий с использованием современных средств для предупреждения развития и торможения прогрессирования данного заболевания.

мации, очень различается и зависит от методики ПТЭ. Так, по данным Эндокринологического научного центра, в целом частота рецидива гиперпаратиреоза после оперативного лечения составила 55,9%: после тотальной ПТЭ – 16,7%, тотальной ПТЭ с ауто трансплантацией фрагмента околощитовидных желез в мышцу предплечья (противоположного расположению артериовенозной фистулы) – 37,5%, субтотальной ПТЭ – 50% и неполной ПТЭ – 75–88,9% [30]. В то же время группа немецких авторов,

проанализировавшая 606 ПТЭ, выполненных в период с 1976 по 2009 г. при вторичном гиперпаратиреозе, представила следующие данные: рецидив гиперпаратиреоза имел место после тотальной ПТЭ в 0%, тотальной ПТЭ с ауто трансплантацией фрагмента околощитовидных желез в мышцу предплечья (противоположного расположению артериовенозной фистулы) – в 5,4%, субтотальной ПТЭ – в 9,5% и неполной ПТЭ – в 6,1% случаев. Небольшая частота данного осложнения связана с особенностью хирургической тактики – авторы выполняли билатеральную шейную тимэктомию в случае тотальной ПТЭ с ауто трансплантацией фрагмента околощитовидных желез и в случае субтотальной ПТЭ. Ранее же проведенный анализ 461 ПТЭ, дополненных билатеральной шейной тимэктомией, показал, что почти у половины больных (44,5%) в ткани вилочковой железы обнаруживались околощитовидные железы: эктопированные – 38%, добавочные – 5,2% и сочетание тех и других – 1,3% [31, 32].

Лечебная тактика при персистирующем и рецидивирующем вторичном гиперпаратиреозе может быть различной. При сохранении тяжелого вторичного гиперпаратиреоза, определении точной локализации оставшейся околощитовидной железы и согласии пациента целесообразна повторная ПТЭ. В остальных случаях эффективна медикаментозная терапия с использованием неселективных и селективных активаторов витамин-D-чувствительных рецепторов (синтетических аналогов активной формы витамина D) и кальцимиметиков (цинакалцет).

Заключение

Таким образом, вторичный гиперпаратиреоз представляет собой серьезное с прогрессирующим течением осложнение ХБП, требующее постоянной настороженности врача, регулярного обследования пациентов в этом направлении и проведения профилактических и лечебных мероприятий с использованием современных средств для предупреждения развития и торможения прогрессирования данного заболевания. ☪

Литература

1. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.) // Нефрология и диализ. 2011. № 1. С. 33–51.
2. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 113. P. 1–130.
3. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / National kidney foundation // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 4. Suppl. 3. P. S1–S201.
4. Либросс Б.А., Коберн Дж.В. Остеодистрофия почечного генеза // *Нарушения обмена кальция: пер. с англ. / под ред. Д.А. Хита, С.Дж. Маркса. М.: Медицина, 1985. С. 182–224.*
5. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 1999. Vol. 73. P. 14–19.
6. Arnold A., Brown M.F., Urena P. et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. № 5. P. 2047–2053.
7. Coen G., Manni M., Mantella D. et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 11. P. 3262–3267.
8. Ветчинникова О.Н., Захарова Н.М., Иванцова Л.П. и др. Информативность топической и цитологической диагностики при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе // *Материалы XX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии».* Казань, 2012. С. 64–69.
9. Ветчинникова О.Н., Калинин А.П., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологические ассоциации при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе // *Материалы XX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии».* Казань, 2012. С. 59–63.
10. Hudson J.Q. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 9. P. 1584–1593.
11. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 6–9.
12. Ritzlerfeld M., Klasser M., Mann H. Alfacalcidol in the therapy of renal bone disease // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 39. № 12. P. 546–550.



13. Ветчинникова О.Н., Иванов И.А., Губкина В.А. и др. Альфакальцитрол в профилактике и лечении ренальной остеопатии у пациентов, получающих лечение постоянным перитонеальным диализом // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 2. С. 26–29.
14. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. № 5. P. 1174–1181.
15. Lindberg J.S., Martin K.J., Gonzalez E.A. et al. A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease // Clin. Nephrol. 2001. Vol. 56. № 4. P. 315–323.
16. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 15. P. 1516–1525.
17. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // Nephron. Clin. Pract. 2010. Vol. 115. № 3. P. 195–202.
18. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. № 3. P. 800–807.
19. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. № 3. P. 982–989.
20. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
21. Druke T.B., Parfrey P., Chertow G.M. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in the EVOLVE trial. Poster at EDTA, Istanbul, 2013.
22. Parfrey P., Block G., Chertow G.M. et al. Disease progression and surgical parathyroidectomy (PTx) in the EVOLVE trial // AJKD. 2013. Vol. 61. № 4. P. B74.
23. Parfrey P., Wheeler D., Block G. et al. The clinical course of severe unremitting hyperparathyroidism (HPT) in the EVOLVE trial. Poster at EDTA, Istanbul, 2013.
24. Behets G., Spasovski G., Spiegel D.M. et al. Bone histomorphometry before and after 12 months of treatment with cinacalcet among dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT). Poster at ISN NEXUS, Copenhagen, 2012.
25. Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Полякова Е.Ю. Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования) // Лечащий врач. 2012. № 1. С. 54–58.
26. Ветчинникова О.Н., Захарова Н.М. Лечебная тактика при персистирующем и рецидивирующем вторичном (почечном) гиперпаратиреозе // Клиническая нефрология. 2013. № 1. С. 53–59.
27. Okada M., Tominaga Y., Izumi K. et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment // Ther. Apher. Dial. 2011. Vol. 15. Suppl. 1. P. 33–37.
28. Foley R.N., Li S., Liu J. et al. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002 // Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. № 1. P. 210–218.
29. Евменова Т.Д., Лямина Л.Г., Бурматов Н.П. Хирургическая тактика при вторичном гиперпаратиреозе. Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов) // Материалы II Украинско-Российского симпозиума. Харьков, 2011. С. 131–134.
30. Егшатын Л., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у гемодиализных пациентов // Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов. Москва, 2012. С. 400.
31. Schneider R., Slater E.P., Karakas E. et al. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism // World J. Surg. 2012. Vol. 36. № 2. P. 318–326.
32. Schneider R., Waldmann J., Ramaswamy A. et al. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy // World J. Surg. 2011. Vol. 35. № 6. P. 1260–1265.

Нефрология

Hyperparathyroidism in chronic kidney disease

O.N. Vetchinnikova

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Contact person: Olga Nikolayevna Vetchinnikova, olg-vetchinnikova@yandex.ru

Mineral and bone disorder (MBD) associated with chronic kidney disease is a multifactorial progressive disease; secondary hyperparathyroidism is a most common and severe variant of MBD. The article addresses etiology, pathogenesis and clinical signs of secondary hyperparathyroidism. Advantages and limitations of instrumental diagnostic methods are discussed. Pathogenetic therapy of secondary hyperparathyroidism is aimed at the correction of calcium/phosphorus and bone metabolism and inhibition of hyperfunctioning of parathyroid glands.

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, parathyroid glands, parathyroid hormone, calcium and phosphorus metabolism



Российская
медицинская
академия
последипломного
образования,
кафедра нефрологии
и гемодиализа

Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор

Н.А. Михайлова

Адрес для переписки: Наталья Алексеевна Михайлова, nephrology@mail.ru

В статье представлен обзор работ, посвященных механизму действия, эффективности и безопасности применения бисфосфонатов у больных с минеральными и костными нарушениями при хронической болезни почек. Накопленный опыт свидетельствует о том, что бисфосфонаты являются дополнительным терапевтическим инструментом, позволяющим обеспечить в ряде случаев оптимальную комплексную терапию этого осложнения уремии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, бисфосфонаты

Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с III–V стадиями хронической болезни почек (ХБП) превышает таковой в общей популяции в 3–30 раз [1]. При этом

степень сосудистой кальцификации является одной из основных причин и независимым предиктором неблагоприятного исхода [2]. Показана четкая взаимосвязь между нарушением минерально-

го обмена, потерей минеральной плотности кости (МПК) и скоростью прогрессии сосудистой кальцификации как в общей популяции [3], так и у больных ХБП [4]. Эта взаимосвязь подтверждается идентичностью медиаторов сосудистой кальцификации и минерализации кости [5]. Снижение МПК ведет также к повышенному риску переломов, а годовичная выживаемость после переломов крупных трубчатых костей у больных на хроническом гемодиализе не превышает 50% [6, 7]. Бисфосфонаты – хорошо известные антирезорбтивные препараты, широко используемые в лечении постменопаузального и лекарственного остеопороза, болезни Педжета, множественной миеломы, первичного гипер-



паратиреоза, метастатических процессов в костях. В последние годы накоплен довольно большой экспериментальный и клинический материал по применению бисфосфонатов при ХБП с целью снижения сосудистой кальцификации, предотвращения переломов и преодоления гиперкальциемии.

Механизм действия бисфосфонатов

Бисфосфонаты представляют собой устойчивые к действию гидролитических ферментов аналоги неорганического пирофосфата, особенности строения которых предполагают возможность модификации с созданием разнообразных химических структур с единым механизмом действия, но различной эффективностью. За полувековую историю применения бисфосфонатов в терапевтической практике появилось несколько поколений этих препаратов:

- к первому поколению относятся этидронат и клондронат, обладающие наименьшей активностью;
- ко второму поколению – алендронат и памидронат – азотсодержащие бисфосфонаты, обладающие в 100 раз большей активностью по сравнению с этидронатом;
- к третьему поколению – ризедронат, ибандронат, памидронат и золедронат, превышающие активность бисфосфонатов первого поколения в 1000 раз.

Бисфосфонаты высокоаффинны к минеральному веществу кости и связываются с кальцием в кристаллах гидроксиапатита. Остеокласты осуществляют резорбцию, создавая вокруг себя кислую среду, что способствует переходу бисфосфонатов в раствор и поглощению их остеокластами.

Бисфосфонаты первого поколения накапливаются в митохондриях в виде АТФ-подобных соединений, нарушают энергетический баланс клетки и ускоряют апоптоз [8]. Для эффективного

снижения активности остеокластов требуются высокие дозы бисфосфонатов первого поколения, что приводит к покрытию молекулами бисфосфонатов кристаллов гидроксиапатита, блокаде их дальнейшего формирования и остеомалации. Бисфосфонаты второго и третьего поколений действуют в меньших дозах и не вызывают остеомалацию. Механизм их действия связан с влиянием на метаболизм мевалоновой кислоты, принимающей участие в биосинтезе холестерина и, следовательно, в поддержании целостности плазматических мембран. Дефект формирования клеточных мембран остеокластов нарушает их цитоскелет, прикрепление к кости, эндоцитоз, что в итоге приводит к апоптозу остеокластов. Максимальный антирезорбтивный эффект развивается через 1–6 месяцев.

Поскольку блокируемые бисфосфонатами ферменты, участвующие в синтезе холестерина, присутствуют не только в остеокластах, но и в других клетках, высокие дозы бисфосфонатов, особенно при внутривенном введении, могут воздействовать на остеоциты и остеобласты. В моноцитах блокада синтеза холестерина приводит к накоплению промежуточного субстрата изопентинилдифосфата, являющегося также и бактериальным антигеном. Периферические Т-клетки воспринимают избыток изопентинилдифосфата как наличие бактериальной инфекции и выделяют фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, интерлейкин 6 и другие цитокины, что является причиной гриппоподобного синдрома, развивающегося в ответ на первое введение бисфосфонатов [9]. При пероральном применении бисфосфонаты могут связываться с клетками слизистой оболочки желудка и пищевода, приводя к некрозу этих клеток, что объясняет развитие эзофагитов и язв. 60% поступивших в организм бисфосфонатов депонируется в кости (период полувыве-

дения 10 лет), а 40% выводится почками (период полувыведения 0,5–2 часа). Были высказаны опасения о том, что применение бисфосфонатов у больных с ХБП IV–V стадий, учитывая особенности фармакодинамики этих препаратов, может привести к избыточному накоплению бисфосфонатов в кости, полной блокаде ее обмена и развитию адинамического заболевания скелета. Это обстоятельство, а также публикации о нефротоксичности долгое время тормозили применение бисфосфонатов у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Влияние бисфосфонатов на обмен и структуру кости при ХБП

В эксперименте, как и ожидалось, прием бисфосфонатов снизил обмен кости при легкой и средней степени ХПН в условиях роста скелета. Однако не было отмечено каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении роста или механической и структурной целостности кортикальной кости. Лечение бисфосфонатами сопровождалось повышением массы губчатой кости, улучшением трабекулярной архитектуры дистального метафиза бедра. Повысился объем кости и нормализовалось отношение объема кости к объему ткани, толщина трабекул и их количество. Тяжелая остеомалация наблюдалась у 1 из 31 грызуна [10].

В 2005 г. был опубликован метаанализ 9 клинических исследований (n = 8996), который показал, что лечение ризедронатом было

Строение бисфосфонатов – устойчивых к действию гидролитических ферментов аналогов неорганического пирофосфата – предполагает возможность модификации с созданием разнообразных химических структур с единым механизмом действия, но различной эффективностью.



эффективным в отношении прибавки МПК и безопасным для больных с нарушением функции почек, в том числе и для тех, у кого СКФ была в пределах 15–30 мл/мин/1,73м². Не было отмечено существенного подавления обмена кости и признаков адинамического заболевания скелета [11].

Применение бисфосфонатов при вторичном гиперпаратиреозе

Вторичный гиперпаратиреоз относится к высокообменному варианту минеральных и костных нарушений при ХБП. Паратиреоидный гормон (ПТГ) стимулирует резорбцию кости в ответ на гипокальциемию. Однако лечение метаболитами витамина D может привести к гиперкальциемии без достаточного снижения ПТГ. В этой ситуации представляется оправданным использование бисфосфонатов с целью снижения резорбции и стимуляции поступления кальция в кость. Проведенное исследование подтвердило, что бисфосфонаты (памидронат) позволяют контролировать уровень кальция и минеральных и костных нарушений при высокообменном заболевании скелета, тем самым оптимизируя терапию кальцитриолом. Назначение бисфосфонатов обеспечивает быстрое снижение резорбции, когда скорость костеобразования еще высока, и приводит к снижению концентрации кальция, а компенсаторное повышение ПТГ можно контролировать путем увеличения дозы кальцитриола [12].

Бисфосфонаты в лечении минеральных и костных нарушений при ХБП у больных после трансплантации почки

Посттрансплантационная остеодистрофия остается одним из наименее изученных вариантов минеральных и костных нарушений при ХБП. Средняя частота переломов в первые 2 года после трансплантации составляет 10%. За 5 лет суммарная частота пе-

реломов составляет 44%. В генезе остеодистрофии играют роль применяемые в посттрансплантационном периоде препараты (глюкокортикостероиды, циклоспорин А и некоторые другие цитостатики), а также предшествовавший вторичный или третичный гиперпаратиреоз.

В обзоре 2000 г. [13] анализируются клинические данные использования бисфосфонатов у больных после трансплантации различных органов, но прежде всего – почек. Авторы делают вывод о том, что в первые 6–12 месяцев после трансплантации на фоне больших доз глюкокортикоидов и остаточных явлений предшествовавшего вторичного гиперпаратиреоза применение бисфосфонатов является целесообразным, так как в этот период потеря МПК преимущественно обусловлена резорбтивной активностью остеокластов. В дальнейшем потеря МПК связана не с резорбцией, а с подавлением функции остеобластов. Применение бисфосфонатов в этом случае может быть опасно из-за риска развития

натов достоверно замедлялось снижение МПК позвонков и недостоверно – МПК бедренной кости. Существенных побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о том, что лечение бисфосфонатами уменьшает выраженность посттрансплантационной остеодистрофии [15].

Влияние бисфосфонатов на процессы кальцификации сосудов у больных ХБП

Экспериментальные данные об использовании ибандроната, памидроната и клодроната показали возможность ингибирования атеросклеротических изменений сосудов без влияния на липидный профиль. При применении бисфосфонатов у больных атеросклерозом было продемонстрировано, что бисфосфонаты накапливаются в стенках кальцинированных сосудов, при этом будучи фагоцитированы макрофагами, снижают их способность к фагоцитозу липопротеинов низкой плотности и трансформации в пенные клетки [16].

В последние годы накоплен довольно большой экспериментальный и клинический материал по применению бисфосфонатов при хронической болезни почек с целью снижения сосудистой кальцификации, предотвращения переломов и преодоления гиперкальциемии.

адинамического заболевания скелета. Однако в опубликованном позднее исследовании применения бисфосфонатов у больных после трансплантации почки в течение 3 лет было показано положительное влияние такой терапии на МПК, не сопровождавшееся критическим снижением маркеров обмена кости в сыровотке [14].

В 2006 г. опубликован метаанализ 5 исследований (n = 180), в котором на фоне приема бисфосфо-

Получены убедительные экспериментальные данные о снижении сосудистой кальцификации на фоне лечения бисфосфонатами у животных с ХПН [17, 18]. В клинической практике также накоплено определенное количество работ, свидетельствующих о снижении скорости прогрессирования или уменьшении выраженности сосудистой кальцификации у больных с ХБП. К. Nitta и соавт. продемонстрировали, что этидронат останавливает прогрессиру-



вание коронарной кальцификации [19], а по данным Н. Hashiba и соавт., кальцификация аорты не прогрессировала в течение 23 месяцев периода последующего наблюдения у больных, леченных этидронатом, напротив, в контрольной группе отмечалось достоверное прогрессирование аортальной кальцификации [20]. Кальцифилаксия является редким, но смертельно опасным осложнением уремии, манифестирующим панникулитом, кожными некрозами и крайне болезненными незаживающими язвами. Причиной кальцифилаксии является сосудистая кальцификация в сочетании с гипертрофией интимы артериол, сопровождающейся тромбозами. Описано положительное влияние на кальцифилаксию терапии бисфосфонатами [21]. Значительную роль в патогенезе кальцифилаксии играет воспалительный синдром, который может быть результатом локальной активности остеокластов и связанного с этим выделения провоспалительных цитокинов [22]. В нескольких исследованиях было показано, что помимо действия на кость бисфосфонаты ингибируют активность макрофагов и локальную продукцию провоспалительных цитокинов. Действительно, в приведенной работе отмечено, что противовоспалительное действие было выраженным и быстрым, хотя степень кальцификации не изменилась. Как ни странно, глюкокортикостероиды не имеют такого действия, как бисфосфона-

ты, при кальцифилаксии. Однако имеются также публикации об отсутствии преимущества бисфосфонатов (алендроната) перед плацебо по влиянию на кальцификацию сосудов [23].

Безопасность бисфосфонатов у больных ХБП III–V стадий

Бисфосфонаты эффективно удаляются во время диализа (от 35 до 53% от введенной дозы за сеанс) [24], кумуляция бисфосфонатов отсутствует у больных, получающих гемодиализ по 3 процедуры в неделю [25]. В исследовании фармакокинетики ризедроната у пациентов на додиализных стадиях ХБП было показано, что снижение клиренса креатинина с 120 до 20 мл/мин сопровождается уменьшением клиренса ризедроната на 64% после однократного введения [26]. Несмотря на это, не отмечено клинически или статистически значимого повышения частоты неблагоприятных эффектов терапии. На этом основании авторы делают вывод о том, что нет необходимости корректировать дозу бисфосфоната у больных с СКФ < 20 мл/мин/1,73². Однако другие клиницисты рекомендуют уменьшать дозу бисфосфонатов в 2 раза и ограничивать время применения 2 годами у больных с тяжелым нарушением функции почек [27].

Нефротоксичность бисфосфонатов в виде коллапсирующего фокального сегментарного гломерулосклероза и острого канальцевого повреждения вследствие прямого действия на подоциты

и канальцевый эпителий отмечена в единичных случаях (в литературе описано не более 2 десятков) только при в/в введении доз, превышающих рекомендованные, и при уменьшении времени введения (менее 2 часов). Пероральный прием бисфосфонатов не приводит к нефротоксичности [28].

При назначении бисфосфонатов пациентам с хронической болезнью почек следует контролировать активность обмена кости, используемые дозы и длительность терапии во избежание чрезмерного подавления ремоделирования скелета и возникновения побочных эффектов.

Заключение

Накопленный опыт применения бисфосфонатов у больных с минеральными и костными нарушениями при ХБП свидетельствует о том, что бисфосфонаты являются дополнительным терапевтическим инструментом, позволяющим обеспечить в ряде случаев оптимальную комплексную терапию этого осложнения уремии. При назначении бисфосфонатов следует контролировать активность обмена кости, используемые дозы и длительность терапии во избежание чрезмерного подавления ремоделирования скелета и возникновения побочных эффектов. ☺

Литература

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 5. Suppl. 3. P. 112–119.
2. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in endstage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary

artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. № 8. P. 1059–1063.

4. London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
5. Moe S.M., Chen N.X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. № 6. P. 560–567.
6. Mittalhenkle A., Gillen D.L., Stehman-Breen C.O. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. № 4. P. 672–679.



7. Kaneko T.M., Foley R.N., Gilbertson D.T. et al. Clinical epidemiology of long bone fractures in patients receiving hemodialysis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 457. P. 188–193.
8. Frith J.C., Monkkonen J., Blackburn G.M. et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro // J. Bone Miner. Res. 1997. Vol. 12. № 9. P. 1358–1367.
9. Bukowski J.F., Dascher C.C., Das H. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 328. № 3. P. 746–750.
10. Jokihara J., Ilkka H., Pörsti I.H. et al. Treatment of experimental renal osteodystrophy with pamidronate // Kidney Int. 2008. Vol. 74. № 3. P. 319–327.
11. Miller P.D., Roux C., Boonen S. et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. № 12. P. 2105–2115.
12. Torregrosa J.V., Moreno A., Mas M. et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis // Kidney Int. Suppl. 2003. Vol. 85. P. S88–S90.
13. Weber T.J., Quarles L.D. Preventing bone loss after renal transplantation with bisphosphonates: we can... but should we? // Kidney Int. 2000. Vol. 57. № 2. P. 735–737.
14. Schwarz C., Mitterbauer C., Heinze G. et al. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 1. P. 304–309.
15. Mitterbauer C., Schwarz C., Haas M. et al. Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. № 8. P. 2275–2281.
16. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis // Gen. Pharmacol. 2000. Vol. 35. № 6. P. 287–296.
17. Tamura K., Suzuki Y., Matsushita M. et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model // Eur. J. Pharmacol. 2007. Vol. 558. № 1–3. P. 159–166.
18. Saito E., Wachi H., Sato F. et al. Treatment with vitamin k(2) combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells // J. Atheroscler. Thromb. 2007. Vol. 14. № 6. P. 317–324.
19. Nitta K., Akiba T., Suzuki K. et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 44. № 4. P. 680–688.
20. Hashiba H., Aizawa S., Tamura K. et al. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects // Ther. Apher. Dial. 2006. Vol. 10. № 1. P. 59–64.
21. Monney P., Nguyen Q.V., Perroud H. et al. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. № 8. P. 2130–2132.
22. Pennanen N., Lapinjoki S., Urtti A. et al. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro // Pharm. Res. 1995. Vol. 12. № 6. P. 916–922.
23. Toussaint N.D., Lau K.K., Strauss D.J. et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stage 3 and 4: a pilot randomized controlled trial // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 56. № 1. P. 57–68.
24. Buttazzoni M., Rosa Diez G.J., Jager V. et al. Elimination and clearance of pamidronate by haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 11. № 3. P. 197–200.
25. Bergner R., Dill K., Boerner D. et al. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on hemodialysis: monocentre open study // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17. № 7. P. 1281–1285.
26. Mitchell D.Y., St. Peter J.V., Eusebio R.A. et al. Effect of renal function on risedronate pharmacokinetics after a single oral dose // Br. J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 49. № 3. P. 215–222.
27. Miller P.D. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? // Semin. Dial. 2007. Vol. 20. № 3. P. 186–190.
28. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity // Kidney Int. 2008. Vol. 74. № 11. P. 1385–1393.

Bisphosphonates in the treatment of mineral and bone disorder in chronic kidney disease: a review

N.A. Mikhaylova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Natalya Alekseyevna Mikhaylova, nephrology@mail.ru

The review discusses literature data on mechanisms, methods of administration, efficacy and safety of bisphosphonates in patients with mineral and bone disorder due to chronic kidney disease. Experience to date indicates that in certain cases bisphosphonates may be recommended as add-on therapy for optimal combination treatment of this complication of uremia.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorder, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, bisphosphonates

III Национальный
конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

11-13 декабря 2013 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (ОПРЭХ)
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

В рамках конгресса пройдут:

- IV (IX) съезд Общероссийской общественной организации «Общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов».
- Заседание Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения РФ по специальности «Пластическая хирургия».
- Первый съезд Общества реконструктивных микрохирургов России.
- Второй Российский форум по послевузовскому образованию в области пластической хирургии.
- Второй Международный симпозиум по хирургии лицевого нерва.

С основными темами научной программы Вы можете ознакомиться на сайте конгресса: www.plastsur.ru

Секретариат Конгресса
117420, Москва, а/я 1
телефон (495) 722-64-20
электронная почта mail@plastsur.ru
сайт www.plastsur.ru

Оргкомитет выставки
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон (495) 722-64-20
факс (495) 334-22-55
электронная почта mail@plastsur.ru



¹Эндокринологический
диспансер №1
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

²Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

М.С. Новикова¹, Т.Е. Руденко², О.М. Котяшкова¹, М.Б. Анциферов¹

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Новикова, citrus7474@mail.ru

В статье обсуждается роль минерально-костных нарушений у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Отмечается, что эти пациенты подвержены риску развития более ранних и тяжелых нарушений минерально-костного обмена. Подчеркивается необходимость внедрения новых методов диагностики ранних минерально-костных нарушений и проведения терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, минерально-костные нарушения, сердечно-сосудистая заболеваемость

Введение

В настоящее время во всех странах наблюдается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП), которые часто сопутствуют друг другу [1–4]. Всего в мире насчитывается около 366 млн человек, страдающих СД. Подсчитано, что

к 2030 г. число таких больных возрастет до 552 млн [5–7].

СД является ведущей причиной хронической почечной недостаточности (ХПН). Так, в США в 2005 г. СД было обусловлено 44% новых случаев ХПН [8]. По данным Национального института сахарного диабета, болезней пи-

щеварительной системы и почек США (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в 12 раз выше среди больных СД, чем среди лиц без СД (133 на 100 тыс. населения и 11 на 100 тыс. населения соответственно) [9]. В 2003 г. в Японии было зарегистрировано более 237 тыс. пациентов, получающих заместительную почечную терапию, 41% из них составили больные с диабетической нефропатией на стадии ХПН [10].

Известно, что около 45% больных ХПН умирают, прежде чем начата заместительная почечная терапия [11]. В случае сочетанной патологии (ХБП и СД) этот показатель может быть гораздо выше. Выживаемость больных ХПН также зависит от наличия сер-



дечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 12], которые являются основной причиной смерти в этой группе пациентов [1–3, 11, 12].

Минерально-костные нарушения у пациентов с ХБП и СД

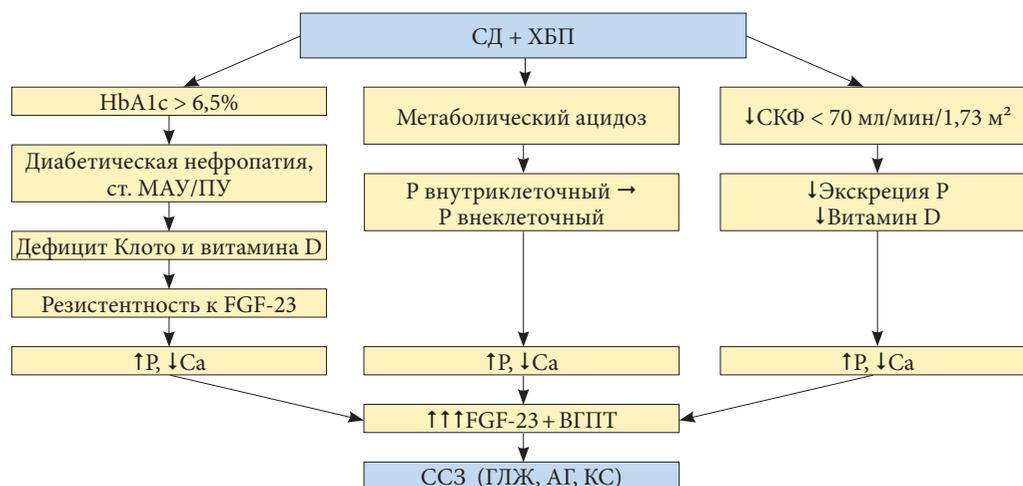
К сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с СД и ХБП могут привести минерально-костные нарушения [13] – системные нарушения минерального и костного метаболизма, обусловленные снижением почечной функции. Упрощенная схема развития минерально-костных нарушений у пациентов ХБП и СД представлена на рисунке 1.

Минерально-костные нарушения при ХБП – термин, утвержденный Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). Новый термин заменил старое определение почечной остеодинтрофии, которое не охватывало весь комплекс взаимодействий между Са, Р, паратиреоидным гормоном (ПТГ) и витамином D, нарушением костного метаболизма, минерализацией, объемом, линейным ростом или силой и кальцификацией сосудов и других мягких тканей [14, 15]. Минерально-костные нарушения у пациентов с ХБП определяют уже при скорости клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин/1,73м² (II стадия ХБП) [16]. Эти нарушения могут приводить к развитию вторичного гиперпаратиреоза в результате ухудшения функции почек.

Костный метаболизм

Кость – орган-мишень многочисленных изменений, вызванных нарушением функции почек. В костях сосуществуют два основных процесса: резорбция и формирование ткани, направленные на поддержание гомеостаза кальция и фосфора, а также устранение микроповреждений кости и формирование скелета.

Изменения костного метаболизма в патогенезе минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и СД обусловлены:



АГ – артериальная гипертензия, ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КС – кальцификация сосудов, МАУ – микроальбуминурия, ПУ – протеинурия, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, FGF-23 – фактор роста фибробластов 23.

Рис. 1. Развитие минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и сахарным диабетом

- нарушением депонирования Р и Са;
- нарушениями метаболизма глюкозы [17];
- действием инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типа;
- поддержанием кислотно-щелочного баланса путем абсорбции и высвобождения щелочных солей – буферов против изменения рН;
- накоплением ряда металлов (например, при применении соединений Al для гемодиализа в прошлом);
- эндокринной функцией – синтезом фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23), снижающего реабсорбцию фосфата почками [18], синтезом остеокальцина. Остеокальцин способствует регуляции гликемии, уменьшению висцеральных жировых отложений, повышению секреции и числа инсулинпродуцирующих клеток и чувствительности к инсулину [19].

Для минерально-костных нарушений при ХБП характерно несколько типов нарушения скелета: с высоким обменом (высокий уровень ПТГ, с гиперактивными клетками кости и избыточной костной резорбцией), низким обменом (нормальный или низкий

уровень ПТГ, адинамическая кость, небольшая активность клеток кости или ее отсутствие), смешанным обменом (черты обоих вышеуказанных типов без корреляции с уровнем ПТГ), остеопороз (наиболее часто у пожилых больных СД или как осложнение терапии кортикостероидами) и остеомалация [15].

Фосфор

Начиная со II стадии ХБП при скорости клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин/1,73м² [16] уменьшается экскреция фосфора почками. Это приводит к гиперфосфатемии (сывороточный Р > 4,6 мг/дл), ингибированию 1-альфа-гидроксилазы и в дальнейшем к невозможности превращения витамина D в его активный метаболит – кальцитриол – в проксимальных почечных канальцах. Высокий уровень фосфора индуцирует повышение уровня FGF-23, синтезируемого остеоцитами, который оказывает фосфатурический эффект [18, 20], уменьшает всасывание фосфора в кишечнике, прямо воздействует на паразитовидные железы, стимулируя секрецию ПТГ, и подавляет образование кальцитриола, являясь его прямым антагонистом [21].



Уровень фосфора у пациентов с СД может быть повышен также из-за метаболического ацидоза и выраженного дефицита инсулина (гипергликемии), что обуславливает перемещение внутриклеточного фосфора во внеклеточную жидкость [22–24]. Гиперфосфатемия, которая запускает «порочный круг», связывающий все компоненты минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП [25], повышение FGF-23 и ПТГ, кальцификацию сосудов [26, 27], признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Кальций

Гомеостаз кальция является результатом равновесия следующих процессов: кишечного всасывания, обмена в костях, реабсорбции и выведения почками. Эти процессы регулируются ПТГ и кальцитриолом, которые повышают уровень Са в крови.

Гипокальциемия характерна для пациентов с ХБП, особенно при СКФ менее 20 мл/мин/1,73м². Гипокальциемия индуцирует секрецию ПТГ, который повышает уровень циркулирующего Са. ПТГ стимулирует активность остеокластов с высвобождением Са и влияет на активный витамин D, усиливая всасывание Са в кишечнике и реабсорбцию в почках [15, 16, 29].

Обмены кальция и фосфора тесно взаимосвязаны, поэтому для выявления минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП рассматривается значение произведения Са × Р, но не уровни Са или Р в отдельности. У пациентов, получающих лечение диализом, произведение Са × Р должно быть < 5,5 ммоль²/л². Более высокие значения прямо коррелируют с кальцификацией митрального клапана и сосудов [27, 29]. В крупном европейском исследовании было показано, что уровень общего Са > 2,75 ммоль/л и уровень Р > 1,78 ммоль/л повышает риск смерти на 70% и 32% соответственно. В то же время гипокальциемия не сопровожда-

лась повышением частоты смертей [30].

Применение кальция и/или витамина D может улучшать показатели гликемии, уровень инсулина в крови и предупредить развитие СД. Проведенный метаанализ показал, что терапия витамином D и/или кальцием играет определенную роль в профилактике СД 2 типа, но только в группах высокого риска (с нарушенной толерантностью к глюкозе) [31].

Витамин D

Витамин D – прегормон, получаемый с пищей (10–20%) или синтезируемый в коже (воздействие ультрафиолета преобразует 7-десоксихолестерол в холекальциферол – витамин D₃). Витамин D₃ проходит активацию в два этапа. Первый – в печени через 25-гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина D, второй – в почках через 1-альфа-гидроксилирование с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D, или кальцитриола. Небольшое количество кальцитриола может быть получено через альтернативный путь, так как 1-альфа-гидроксилирование происходит во многих других органах (легких, толстой кишке, молочной железе или простате). Оптимальными значениями сывороточного 25-гидроксивитамина D признаны 40–80 нг/мл [32].

При диабетической нефропатии снижение уровня витамина D может быть обусловлено микро- и макроальбуминурией, протеинурией (почечные потери белка, связывающего витамин D), однако патогенез гиповитаминоза D до конца не ясен [33, 34].

Дефицит витамина D характерен для пациентов с ХБП и приводит к низкому всасыванию кальция в кишечнике, гипокальциемии и увеличению секреции ПТГ с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который является независимым фактором риска смерти у пациентов с ХБП [2, 3].

Терапия витамином D направлена на коррекцию гипокальци-

емии и уменьшает проявления вторичного гиперпаратиреоза, но может осложниться гиперкальциемией и гиперфосфатемией за счет увеличения интестинального всасывания Са и Р, так как гиперкальциемия и гиперфосфатемия прямо коррелируют с кальцификацией сосудов [35]. В этой связи лечение витамином D должно проводиться под систематическим контролем уровня витамина D, Са, Р и ПТГ.

Несмотря на то что кальцитриол опосредованно регулирует жесткость артериальной стенки, а высокое артериальное давление оказывает влияние на процессы кальцификации сосудов и сердечно-сосудистые осложнения, витамин D, согласно результатам метаанализа, не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Парикальцитол – селективный агонист рецепторов витамина D – обладает плеiotропным эффектом кальцитриола, и его применение ассоциировано с более выраженным подавлением секреции ПТГ, ингибированием синтеза ренина (уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования диабетической нефропатии), снижением протеинурии, активности воспаления, атеросклероза и кальцификации сосудов [36, 37].

Паратиреоидный гормон и фактор роста фибробластов 23

ПТГ и FGF-23 являются фосфатурическими гормонами. У здоровых лиц высокий уровень фосфатов в сыворотке индуцирует секрецию ПТГ и FGF-23, которые снижают реабсорбцию и увеличивают экскрецию фосфатов почками [28, 38].

ПТГ – пептидный гормон, секретлируемый главными клетками паращитовидных желез, – обеспечивает системный гомеостаз кальция, действуя на основные органы-мишени – кости и почки. На кости ПТГ оказывает двойное действие: увеличивает число и ак-



тивность остеобластов (анаболический эффект), а также активирует остеокласты (увеличивает резорбцию костной ткани). В почках ПТГ повышает 1-альфа-гидроксилирование, активируя продукцию кальцитриола, который усиливает кишечное всасывание Ca и P [39]. Таким образом, повышение уровня ПТГ увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция, а также секрецию FGF-23, который подавляет образование кальцитриола и является его прямым антагонистом [38].

Секрецию ПТГ непосредственно регулируют ионизированный Ca, витамин D, P, Mg. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют, а гиперкальциемия, витамин D и выраженная гипомagneмия тормозят образование ПТГ.

Сочетание СД и ХБП повышает риск метаболического ацидоза из-за снижения реабсорбции бикарбоната в почках. Ацидоз стимулирует образование ПТГ и костную резорбцию. Терапия натрия бикарбонатом может снижать уровень ПТГ до 20% [40], что имеет большое значение, поскольку вторичный гиперпаратиреоз осложняется кальцификацией мягких тканей, сердечных клапанов и сосудов (ПТГ стимулирует высвобождение Ca из костей и отложение в гладких мышечных клетках). Кроме того, уровень ПТГ прямо ассоциирован с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [41]. FGF-23 – новый гормон среди признанных показателей (ПТГ и витамин D) минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. FGF-23 вырабатывается остеоцитами, и его основной функцией является стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. FGF-23 уменьшает уровень кальцитриола, что способствует увеличению секреции ПТГ. Снижение уровня FGF-23

повышает уровень кальцитриола и белка Клото [20, 42, 43].

В результате умеренного снижения почечной функции уменьшается экскреция фосфора и повышается его уровень в крови, активизируя синтез и нарастание FGF-23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию концентрации FGF-23 и развитию вторичного гиперпаратиреоза, коррелирующего с различными типами нарушений минерализации скелета у пациентов с ХБП (гиперпаратиреоидной остеодистрофией и фиброзным остеоитом) [18, 43].

Данные исследований позволяют предположить, что лептин напрямую стимулирует образование FGF-23 в кости [44]. Синтез FGF-23 также связан с дислипидемией – повышением триглицеридов, дефицитом холестерина липопротеинов высокой плотности, гиперинсулинемией (от 8 до 12%), индексом НОМА (Homeostatic Model Assessment), высоким индексом массы тела, абдоминальным ожирением. Однако прямая корреляция FGF-23 с СД еще не доказана [45]. Несмотря на это, было продемонстрировано, что FGF-23 является независимым фактором риска ХПН у пациентов с диабетической нефропатией [46, 47].

Белок Клото*

Реализация эффектов FGF-23 на органы-мишени осуществляется белком Клото – бета-глюкозидазой, трансформирующей канонические рецепторы FGF-23 в специфические [48]. М. Kuro-o, открывший белок Клото, подчеркивал, что белок Клото будет занимать важное место в терапии таких заболеваний, как диабет, ожирение и ХБП.

В почках Клото опосредует экскрецию фосфатов и ингибирование синтеза кальцитриола. Уровень белка Клото уменьшается уже при начальном снижении функции почек и предшествует нарастанию концентраций P

и FGF-23, что может быть ранним признаком и инициатором минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. Установлено, что у пациентов с ХБП снижение экспрессии матричной РНК белка Клото в почечной паренхиме связано с резистентностью органов-мишеней к действию FGF-23 и по механизму обратной отрицательной связи приводит к повышению уровня последнего.

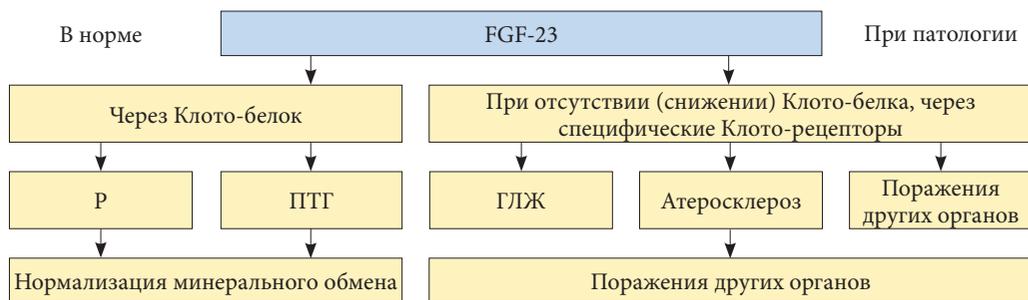
У больных с терминальной стадией ХПН уровень FGF-23 может увеличиваться в 1000 раз по сравнению с нормой [20]. Несмотря на такое значительное повышение уровня FGF-23, оно не позволяет нормализовать баланс фосфора и приводит к снижению продукции кальцитриола. Это вызывает уменьшение всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемию и умеренную гипокальциемию у пациентов с ХБП II–III стадии, ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза [49].

Считается, что применение фосфатсвязывающих препаратов для поддержания нормального уровня P у пациентов с ХБП и дефицитом белка Клото может уменьшить или даже предотвратить минеральные и сосудистые расстройства [47, 50].

У мышей дефицит белка Клото вызывает гиперфосфатемию, ускоренное старение, развитие атеросклероза, кальциноза и остеопороза [47]. В последнее время получены данные о прямой корреляции уровня FGF-23 со степенью кальцификации сосудов [51] и гипертрофии левого желудочка [52]. Эффекты FGF-23 в норме и при патологии представлены в обзоре, проведенном Е.М. Шутовым (рис. 2) [49].

Кроме этого, белок Клото блокирует внутриклеточные химические сигналы, которые передаются посредством инсулина и инсулиноподобных факторов роста, обеспечивая в определенной мере чувствительность организма к инсулину. Опыты на мышах показали, что уровень инсулина

* Белок Клото (Klotho) был назван в честь одной из трех греческих богинь судьбы – Клото, прядущей нить жизни и определяющей ее срок.



ПТГ – паратиреоидный гормон; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Рис. 2. Эффекты фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в норме и при патологических состояниях

в крови трансгенных мышей был гораздо выше, чем в контрольной группе, а у мышей, лишенных гена белка Клото, наоборот, значительно ниже нормального уровня [53]. Уровень белка Клото был впервые оценен с учетом различных значений гликированного гемоглобина (HbA1c). Образцы анализов были разделены на две группы: контрольная – с HbA1c < 6,5% и основная – с HbA1c ≥ 6,5% (общепринятый критерий диагностики сахарного диабета). В обеих группах уровень креатинина был в контрольном диапазоне. Значительное снижение уровня белка Клото было выявлено в основной группе с уровнем HbA1c ≥ 6,5% по сравнению с контрольными образцами крови (HbA1c < 6,5%; p < 0,001) [54]. Экспериментальные данные, полученные ранее на грызунах, позволили сделать вывод о том, что снижение уровня белка Клото может быть результатом диабетической нефропатии [55]. Возможно, что снижение уровня белка Клото в крови пациентов с СД связано также с диабетической нефропатией, но это предположение требует проведения дальнейших исследований.

Кальцификация сосудов

Сосудистая кальцификация у пациентов с минерально-костными нарушениями при ХБП представлена двумя основными формами – кальцификацией интимы сосудов в сочетании с атеросклеротическим поражением и кальцификацией меди сосудов (вариантом артериосклероза).

Артериальный медиакальциоз, или склероз Менкеберга, характеризуется отсутствием накопления липидов и клеток воспаления в сосудистой стенке и обусловлен фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные [56, 57]. Артериальный медиакальциоз превалирует у пациентов с минерально-костными нарушениями при ХБП и признан специфическим для пациентов с СД. Фенотипические и молекулярные признаки кальцификации меди у больных СД и пациентов с ХБП совпадают [58].

Патогенез эктопического окостенения, происходящего в гладких мышечных клетках, очень сложный, и нарушение минерального обмена играет ключевую роль в этом процессе. Повышение уровня фосфора > 2,4 ммоль/л индуцирует

кальцификацию гладкомышечных клеток *in vitro*. Подобно фосфору, повышение концентрации кальция (> 2,6 ммоль/л) в культуре меди приводит к минерализации и фенотипическому изменению гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [59]. В последнее время получены данные о прямой корреляционной связи уровня FGF-23 с кальцификацией сосудов, однако она еще не объяснена [49]. Между тем известно, что воспаление, уремия, концентрация ПТГ, Ca, P, остеоонтина, остеопонтин и гомоцистеина играют важную роль в сосудистой кальцификации [15], которая является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с ХБП [2, 3, 12, 26, 27, 29, 60].

Заключение

Минеральные и костные нарушения могут выявляться при снижении СКФ менее 70 мл/мин/1,73м² еще до установления III стадии ХБП. Ухудшение почечной функции и прогрессирование минерально-костных нарушений при ХБП осложняются развитием вторичного гиперпаратиреоза. Пациенты с СД и ХБП подвержены риску развития более ранних и тяжелых нарушений минерально-костного обмена, которые являются ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой группе больных. В этой связи необходимо внедрение новых методов диагностики ранних минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и СД и проведение терапии (фосфатсвязывающие препараты, витамин D), направленной на снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. ☺

Литература

1. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // JAMA. 2007. Vol. 298. № 17. P. 2038–2047.
2. Wen C.P., Cheng T.Y., Tsai M.K. et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort

study based on 462.293 adults in Taiwan // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9631. P. 2173–2182.

3. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 13. P. 1296–1305.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. Vol. 32. № 5. Suppl. 3. P. 112–119.



5. Diabetes atlas // www.eatlas.idf.org/prevalence
6. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
7. Анциферов М.Б. Новые возможности повышения качества терапии сахарного диабета 2 типа // Сборник избранных научно-методических статей журнала «Фарматека». М., 2013. С. 5–7.
8. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007 / Centers for Disease Control and Prevention // www.cdc.gov/features/dsdiabetes/
9. USRDS annual data report 2004 / United States Renal Data System National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // www.usrds.org
10. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2003 / Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy // *Ther. Apher. Dial.* 2005. Vol. 9. № 6. P. 431–458.
11. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 6. P. 659–663.
12. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 101–105.
13. Cheng S., Coyne D. Secondary hyperparathyroidism in the diabetic patient with chronic kidney disease // *US Endocrinology*. 2005. Vol. 1. P. 39–42.
14. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // *Нефрология и диализ*. 2011. Т. 13. № 1. С. 33–46.
15. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 113. P. 1–130.
16. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, Calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 1. P. 31–38.
17. Schwetz V., Pieber T., Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 6. P. 959–967.
18. Yoshiko Y., Wang H., Minamizaki T. et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23 // *Bone*. 2007. Vol. 40. № 6. P. 1565–1573.
19. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell*. 2007. Vol. 130. № 3. P. 456–469.
20. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2205–2215.
21. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 114. P. 34–42.
22. Kebler R., McDonald F.D., Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis // *Am. J. Med.* 1985. Vol. 79. № 5. P. 571–576.
23. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text / Ed. by B.D. LeRoith, S.J. Taylor, J.O. Olesky. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 1540 p.
24. Langman C.B., Cannata-Andia J.B. Calcium in chronic kidney disease: myths and realities // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Suppl. 1. P. S1–2.
25. Chue C.D., Edwards N.C., Davis L.J. et al. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2576–2582.
26. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal diseases: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 19. P. 1731–1740.
27. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
28. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 520–528.
29. Ribeiro S., Ramos A., Bandão A. et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. № 8. P. 2037–2040.
30. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1948–1955.
31. Pittas A.G., Lau J., Hu F. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
32. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1535–1541.
33. Al-Badr W., Martin K.J. Vitamin D and kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1555–1560.
34. Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. № 2. P. 163–171.
35. Gravellone L., Rizzo M.A., Martina V. et al. Vitamin D receptor activators and clinical outcome in chronic kidney disease // *Int. J. Nephrol.* 2011. Vol. 2011. ID. 419524.
36. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1931–1942.
37. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. № 2. P. 249–255.
38. Potts J.T., Kronenberg H., Rosenblatt M. Parathyroid hormone: chemistry, biosynthesis, and mode of action // *Adv. Protein Chem.* 1982. Vol. 35. P. 323–396.

Нефрология



39. Bergwitz C., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23 // *Annu. Rev. Med.* 2010. Vol. 61. P. 91–104.
40. Barrat J., Harris K., Topham P. Oxford desk reference nephrology. Oxford: Oxford University Press, 2009. P. 432–435.
41. Sambrook P.N., Chen J.S., March L.M. et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin D status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 11. P. 5477–5481.
42. Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 603–608.
43. Jüppner H. Phosphate and FGF-23 // *Kidney Int. Suppl.* 2011. Vol. 121. P. 24–27.
44. Tsuji K., Maeda T., Kawane T. et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 8. P. 1711–1723.
45. Mirza M.A., Alsiso J., Hammarstedt A. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. № 1. P. 219–227.
46. Titan S.M., Zatz R., Graciolli F.G. et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 2. P. 241–247.
47. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390. № 6655. P. 45–51.
48. Смирнов А.В., Волков М.М., Добронравов В.А. Значимость цинакалцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек // *Нефрология.* 2009. Т. 13. № 2. С. 15–34.
49. Шутлов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований // *Лечащий врач.* 2012. № 8. С. 12–18.
50. Kuro-o M. Phosphate and Klotho // *Kidney Int. Suppl.* 2011. Vol. 121. P. 20–23.
51. Inaba M., Okuno S., Imanishi Y. et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients // *Osteoporos Int.* 2006. Vol. 17. № 10. P. 1506–1513.
52. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. № 11. P. 4393–4408.
53. Utsugi T., Ohno T., Ohyama Y. et al. Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging // *Metabolism.* 2000. Vol. 49. № 9. P. 1118–1123.
54. Devaraj S., Syed B., Chien A. et al. Validation of an immunoassay for soluble klotho protein: decreased levels in diabetes and increased levels in chronic kidney disease // *Am. J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 137. № 3. P. 479–485.
55. Cheng M.F., Chen L.J., Cheng J.T. Decrease of klotho in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. ID 513853.
56. Proudfoot D., Shanahan C.M. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media // *Herz.* 2001. Vol. 26. № 4. P. 245–251.
57. Edmonds M.E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus // *Z. Kardiol.* 2000. Vol. 89. Suppl. 2. P. 101–104.
58. Al-Aly Z. Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: the role of inflammation // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2007. Vol. 7. № 1. P. 1–6.
59. Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M. et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 8. P. 2679–2685.
60. Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al. Cardiac valve calcification as an important predictor of all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 1. P. 159–168.

Mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease

M.S. Novikova¹, T.Ye. Rudenko², O.M. Kotyashkova¹, M.B. Antsiferov¹

¹Endocrinological Dispensary of Department of Health of Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mariya Sergeevna Novikova, citrus7474@mail.ru

The article addresses the role of mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease. Patients with diabetes and chronic kidney disease are characterized by increased risk of early and severe mineral and bone metabolism disorder. The author emphasizes the importance of implying new diagnostic methods for diagnosing early mineral and bone disorder and the need for therapy lowering cardiovascular morbidity and mortality risk.

Key words: chronic kidney disease, diabetes mellitus, mineral and bone disorder, cardiovascular morbidity calcium and phosphorus metabolism



VIII конференция Российского диализного общества

20–24 ноября 2013 года

Место проведения:

20–21 ноября: гостиница «Холидей Инн Сокольники», Москва, ул. Русаковская, д. 24.

22–24 ноября: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Начало конференции – 9:00.

В рамках конференции состоится XII международная школа-семинар постоянного медицинского образования (СМЕ) и рабочие встречи «Meet expert» при поддержке ISN GO и ERA-EDTA с участием выдающихся мировых нефрологов: Т. Вашараджани (США), А. Левин (Канада), А. Растегар (США), П. Ронко (Франция), Р. Сервера (Испания), Г. Спасовски (Македония), М. Тонелли (Канада), Дж. Фили (Великобритания).

По завершении конференции состоится обучающий курс по интервенционной нефрологии (проводит Т. Вашараджани, США) в рамках программы «Нефрологические посольства» ISN GO.

В программе конференции:

вопросы патофизиологии, клиники и лечения гломерулярных болезней, паранеопластические нефропатии, катастрофический антифосфолипидный синдром и АФС-нефропатия, эпидемиология и факторы риска ХБП, проблемы сердечно-сосудистой патологии, анемии и костно-минеральных нарушений при ХБП, современные аспекты гемодиализа и перитонеального диализа и интервенционной нефрологии, новые стратегии иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата, проблемы применения генерических препаратов.

Предварительная регистрация участников
на сайте **www.nephro.ru** в рубрике «Конференции».
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот

Незаменимое превращение



- Уменьшение симптомов уремии
- Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- Замедление прогрессирования ХПН
- Поддержание нормального роста и развития детей с ХПН

Представительство «Фрезениус Каби Дойчланд ГмБХ»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78
Факс: (495) 988-45-79
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life