



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Ж.Н. Изимова

Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет им. М.Оспанова, г. Актобе

Проблема хронических болезней почек (ХБП), приводящих к ранней инвалидизации детей с развитием терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), усугубляется все еще неудовлетворительными результатами заместительной почечной терапии (ЗПТ) - одного из наиболее дорогостоящих методов оказания медицинской помощи. В связи с этим по инициативе Национального почечного фонда в США была создана экспертная группа, известная как ДОКИ (Dialysis Outcome Quality Initiative), которая в 1995-1999г.г. изучала результаты диализного лечения. Главной целью практических рекомендаций, предложенных ДОКИ, являются вопросы качества диализного лечения [1,2]. Особенностью научных исследований, которые начаты согласно рекомендации ДОКИ, является изучение ранних (первых трех) стадий хронических болезней почек. В настоящее время под ХБП понимают «наличие повреждения почек или снижения функции почек, сохраняющегося в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [1]. Классификация ХБП не заменяет нозологическую диагностику. Ее преимуществом является то, что она охватывает все стадии хронических прогрессирующих заболеваний почек, начиная от стадии нормальных функций вплоть до терминальной ХПН. В основу классификации ХБП положена градация по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как наиболее надежного интегрального мерила функционального состояния почек (табл.1). Уровень СКФ отражает массу функционирующей паренхимы почек [1,2,3]. Скорость клубочковой фильтрации у детей рассчитывается по формуле Шварца [1,2]. СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 40 x рост (см)/креатинин крови (мкмоль/л).

Таблица 1. Классификация 5 стадий ХБП.

Стадия	СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Характеристика
1	90 и выше	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ
2	60-89	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ
3	30-59	Умеренное снижение СКФ
4	15-29	Значительное снижение СКФ
5	менее 15	Терминальная почечная недостаточность

Благодаря достижениям в понимании причин прогрессирования почечной недостаточности,

ранняя диагностика и лечение могут повысить результаты лечения при ХБП, и в наиболее успешных случаях предотвратить применение ЗПТ. В лечении могут использоваться различные методы, включая гипотензивное, противоанемическое и коррекция фосфорно-кальциевых нарушений.

Предложена отдельная программа изучения патогенеза прогрессирования и лечения ХБП у детей, в которой выделено 6 направлений исследовательских работ, посвященных изучению распространения, патогенеза, осложнений и других вопросов [1,2,3].

Можно предполагать, что при ХБП у детей нарушается регуляция минерального обмена с последующим нарушением моделирования, ремоделирования кости и роста [4,5,6]. Основным отличием детского организма от взрослого являются процессы роста и развития. Детство и подростковый период являются критическими периодами развития скелета [6,7]. Маленький рост клинически виден и беспокоит пациентов, в связи с чем оптимизация роста является одной из основных задач ведения больных при ХБП, а по данным ряда авторов даже является критерием эффективности лечения ХПН [5,6]. Кроме того, установлено, что ведущей причиной смертности пациентов с болезнями почек является сердечно-сосудистая патология. В то же время, лечение, направленное на коррекцию скелетных нарушений, влияет на прогрессирование сосудистой патологии вследствие сосудистой кальцификации. В свете новых данных минеральные, костные и сосудистые болезни, ассоциированные с прогрессирующими болезнями почек, названы «минеральные и костные нарушения при ХБП» [1,5,8].

В связи с вышесказанным, одним из предложенных ДОКИ направлений исследовательских работ является изучение минеральных и костных нарушений при различных стадиях ХПН. Особое внимание уделяется изучению ранних, первых трех стадий ХБП. Предстоит выяснить начальные нарушения кальций-фосфорного обмена, а также степень их влияния на физическое развитие и рост ребенка [1,2,7,8].

Минеральные и костные нарушения при ХБП-это системное расстройство, проявляющееся одним или несколькими признаками: 1) нарушения обмена кальция, фосфора, связанного с функциями паратгормона или витамина Д; 2) нарушения гистологии кости, линейного роста и силы; 3) сосудистая или другая мягкотканая кальцификация [9,10,11,12].

Нарушения обмена кальция, фосфора. Почки регулируют всасывание кальция в кишечнике превращением неактивной формы витамина Д в



активную (кальцитриол) под действием фермента 1 α -гидроксилазы [10,11]. Предполагают, что подавление синтеза кальцитриола возникает рано при ХБП. Кроме того, по данным ряда авторов, у детей и подростков возможен дефицит нативного витамина Д по различным причинам, не связанным с заболеванием почек [11,12,13,16]. Так, выделяют следующие факторы: 1) недостаточное поступления с пищей; 2) ограничение солнечной инсоляции; 3) нарушение всасывания в кишечнике при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта; 4) применение препаратов, которые усиливают распад витамина Д [13,14,15,17]. Дефицит кальцитриола приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике. В ответ на развивающуюся гипокальциемию происходит стимуляция выработки паратгормона. Паратгормон действует в трех направлениях: 1) мобилизует кальций из костей скелета за счет повышения активности остеокластов; 2) снижает экскрецию кальция и повышает экскрецию фосфора с мочой; 3) повышает продукцию кальцитриола [17,18,19]. В результате повышенной экскреции фосфатов активизируется щелочная фосфатаза и увеличивается выброс фосфатов из кости. В ранние стадии ХБП повышение циркулирующего паратгормона может приводить к нормальным и сниженным уровням фосфатов. Но в более поздние стадии, сниженная СКФ ограничивает экскрецию фосфора. Гиперфосфатемия развивается и вызывает дальнейшее подавление активности 1 α -гидроксилазы и стимулирует выброс паратгормона [13,16,17,19].

Считается, что через некоторое время хроническая гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий циркулирующий кальцитриол приводят к гиперплазии паращитовидных желез. А так как период полужизни паращитовидных желез длителен (30 лет), при развитии гиперплазии активизируется огромное количество паращитовидных клеток. В связи с чем секреция паратгормона увеличенной паращитовидной железой может стать неконтролируемой [20,21].

Недавно также было выявлено, что длительная стимуляция паращитовидных желез может привести к хромосомным изменениям и выбросу фосфатурического гормона, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23). В ранние стадии ХБП повышенные уровни ФРФ-23 сопровождаются подавлением продукции кальцитриола и могут влиять на раннюю стимуляцию выброса паратгормона [20,21,22].

Нарушения гистологии, линейного роста и силы кости. Под влиянием фосфорно-кальциевых нарушений кость постоянно адаптируется к метаболическим требованиям и происходят процессы ее моделирования и ремоделирования. Оценка скелетной гистологии обеспечивает понимание патофизиологии ренальной болезни кости. Предлагаются исследование трех аспектов: обмен кости, минерализация и объем [22,23].

Считают, что у взрослых костные нарушения развиваются уже с 3 стадии хронической болезни почек [1,4,22,23]. Развивающийся гиперпаратиреоз приводит к повышению резорбции кости и формированию высокообменной болезни

кости. Это состояние характеризуется повышенным числом остеобластов и остеокластов. Из-за повышенной остеокластической активности происходит повышение резорбции минералов и матрикса вдоль трабекулярных поверхностей и гаверсовых каналов, а затем перитрабекулярным фиброзом. В результате формируется беспорядочно организованная, слабая кость - классический кистозно-фиброзный остеит. Считается, что при высокообменной болезни кости происходит снижение скорости минерализации кости, образуется остеоид, что называется смешанным повреждением. В более поздние стадии ХБП на фоне излишнего лечения витамином Д и солями кальция происходит снижение и резорбции, и формирования кости. Происходит обеднение фибробластами и остеокластами, снижается скорость образования кости, отсутствует фиброз. Возникает состояние низкообменной кости - адинамическая ренальная остеоидистрофия. Нарушения минерализации на фоне низкообменной кости приводит к остеомаляции [21,22,23]. Паратгормон является анаболическим стероидом. Высокие уровни паратгормона вызывают увеличение трабекулярного объема и трабекулярной ширины, нарушение минерализации с развитием остеопороза [22,23].

Таким образом, вторичный гиперпаратиреозидизм участвует в задержке роста, но целевые значения паратгормона и коррекция фосфорно-кальциевых нарушений при ХБП остается противоречивым фактом. По некоторым данным нормальная прибавка роста достигается при уровне паратгормона в пределах нормы, но есть мнения, что имеется линейная корреляция между ростом и уровнем паратгормона [24,25].

Таблица 2. Целевые значения ПГ в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин	Целевой уровень ПГ, пг/мл	
		Рекомендован KDOQI (National Kidney Foundation)	EPDWG (European Pediatric Dialysis Working Group)
3	30-59	35-70	10-65
4	15-29	70-100	10-65
5	Менее 15	200-300	130-195

Таким образом, изучение уровней паратгормона на ранних стадиях только начаты, предложенные разными авторами данные различаются и подлежат уточнению.

Кальцификация сосудов и других мягких тканей. По последним данным нарушения фосфорно-кальциевого обмена, высокие дозы витамина Д и препаратов кальция влияют на экстраскелетную кальцификацию. Сосудистая кальцификация начинается в меди сосуды. Механизмы развития сосудистой кальцификации недостаточно изучены. Предполагают, что превращение мезенхимальных клеток в остеобласты происходит под влиянием сердечинного связывающего фактора 1, повышения



активности натрий-зависимых переносчиков фосфатов, активизации факторов проминерализации. По мнению ряда авторов лечение высокими дозами солей кальция на поздних стадиях ХБП также вкладывает свою лепту в прогрессирование СС кальцификации [8,9,17,20,23].

Таким образом, в литературе последних лет по фосфорно-кальциевым нарушениям при ХБП и ме-

тодам их коррекции даются неоднозначные данные. Остаются недостаточно изученными изменения на ранних стадиях хронических болезней почек, целевые уровни коррекции выявленных нарушений. Представленные в современной литературе данные требуют дальнейших исследований и обуславливают несомненную актуальность данной проблемы на современном этапе.

Литература:

1. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Терапевтический архив*. 2005; 6; 87-92.
2. National Kidney Foundation (2005) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*[4 Suppl 1]:S1-121.
3. Wesseling K.,Baccaloglu S.,Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:195-207.
4. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. *Нефрология: Руководство для врачей/Под ред И.Е.Тареевой.М.:Медицина, 2000; 2-е изд., перераб. и доп.: 62-75.*
5. Агус З.С.Гольдфарб С., Вассерштейн А., Минеральный метаболизм в норме и патологии. *Современная нефрология*. Под ред. С.Клара., Массри С.Г. М: «Медицина», 1984: 192-212
6. Делмез Д.А., Кайе М. Заболевания костной ткани. *Руководство по диализу*. Изд 3. Перевод с англ. Под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю Шило. Ред. Дж.Т.Даугирдас, П.Дж. Блейк.2003: 585-603.
7. Клар С., Хаммерман М.Р., Мартин К., Златопольски Э. Почечные эффекты паратиреоидного гормона и кальцитонина. *Почечная эндокринология*. Под ред. М.Дж. Данна: Пер. с англ. В.И. Кандрора. - М.:Медицина, 1987: 357-422.
8. Daly C.Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22[Suppl 9]: ix 19-25.
9. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40: 1177.
10. Rose BD, Post TW. Chapter F: Hormonal regulation of calcium and phosphate balance. (Aug 8, 1999). CD-ROM UpToDate 2000; (8), 1:
11. Вандер А. Регуляция обмена кальция и фосфора. *Физиология почек*. (перевод с англ.). СПб: Издательство "Питер", 2000: 214-224.
12. Nordin BEC. (ed.) Calcium phosphate and magnesium metabolism. *Clinical physiology and diagnostic procedures*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1976.
13. Леман Дж., Грей Р.У. Метаболизм витамина Д и почки. *Почечная эндокринология*. / Под ред. М.Дж. Данна: Пер. с англ. В.И. Кандрора. М.:Медицина, 1987: 161-196.
14. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest*. 1986; 78: 1296-1301.
15. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 11-16.
16. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and diseases states. *J Endocrinol*. 1997; 154: 57-73.
17. Strugnell SA, DeLuca HF. The vitamin D receptor: structure and transcriptional activation. *Proc Soc Expt Biol Med*. 1997; 215: 223-228.
18. Kanis JA and Passmore R. Calcium supplementation of the diet - I and II. *British Medical Journal* 1989; 296: 137-140, 205-208.
19. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997; 20:303.
20. Murer H, Markovich D, and Biber J. Renal and small intestinal sodium-dependent symporters of phosphate and sulphate. *Journal of Experimental Biology* 1994; 196: 167-181.
21. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина Д. *Нефрология и диализ*. 2004; Т.6; 2: 116-126
22. Хори Б., Дрюке Т. Взаимосвязь парацитовидных желез и костной ткани в условиях уремии: новое понимание старой проблемы. В книге: "Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности". Сборник материалов международного нефрологического симпозиума. 8-9 сентября 1998 г., Москва, Россия, стр. 32-37.
23. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 [Suppl 3]:29-32
24. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть1). *Нефрология и диализ*. Приложение.2005. перевод с английского: Строков А.Г.112с.
25. National Kidney Foundation . K/DOQI clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42 [Suppl 3] : 1-202.