

# Новые подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью: роль кальцимиметиков

**Жак Шанар**

**Университетский госпиталь, Реймс, Франция**

## New insights in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: the role of calcimimetics

**Jacque Chanard, Hopital de l'Universite de Rheims, France**

### Введение

В последние годы удалось достичь определенного прогресса в выяснении последовательности событий, ведущих к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ГПТ). Но несмотря на этот прогресс, ГПТ остается частым следствием хронической почечной недостаточности и требует хирургического удаления паращитовидных желез, особенно в тех случаях, когда ГПТ становится автономным и может быть расценен как «третичный гиперпаратиреоз».

Сложные взаимодействия между эндокринными, экзокринными и пищевыми факторами мешают выработать эффективную стратегию снижения повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и лечения сопутствующих осложнений. Последствия неадекватного контроля уровня ПТГ часто бывают тяжелыми, а в некоторых случаях, таких как кальцифилаксия, и опасными для жизни. Последние исследования позволяют предположить, что уровень ПТГ порядка 800 пг/мл ассоциирован со снижением выживаемости [1]. Эти данные согласуются с другими результатами, которые указывают, что висцеротоксичность ПТГ в сочетании с его повреждающим воздействием на кости, вносит прямой вклад в развитие многих патологических состояний у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Снижение уровня ПТГ ведет к улучшению течения многих из этих состояний.

Повышение уровня ПТГ наблюдается уже в начальной стадии почечной недостаточности. В этот период уровень сывороточного кальция и/или фосфора может еще оставаться в пределах нормальных значений, однако эти нормальные значения связаны с повышенной продукцией ПТГ и увеличением его сывороточной концентрации. Продолжающийся синтез и высвобождение ПТГ отражают неспособность физиологических механизмов контроля восстанавливать необходимый баланс.

Несмотря на то, что точные причины повышения секреции ПТГ остаются невыясненными, современ-

ные методы лечения вторичного ГПТ несомненно замедляют прогрессирование заболевания. Все чаще у пациентов наблюдаются относительно более низкие значения уровня ПТГ, что находит свое отражение в снижении частоты патологии костной ткани с высоким уровнем обмена и учащении форм остеопатий с низким уровнем обмена кости [2]. Однако у значительного количества пациентов должный контроль уровня ПТГ все еще не достигается [3], что позволяет предположить либо неадекватность применяемых доступных фармакологических средств, либо ошибочность лечебной тактики. Последние исследования и новые терапевтические средства дают надежду на то, что изменение существующей практики может привести к улучшению результатов лечения этих пациентов. На этом фоне недавно открытие нового класса лекарственных средств, которые уменьшают секрецию ПТГ путем связывания с кальциевыми рецепторами на мембране паратиреоидных клеток, является многообещающим.

### Причины повышенного синтеза и секреции ПТГ

У больных с хронической почечной недостаточностью повышение синтеза и секреции ПТГ обусловлено тремя основными факторами: снижением уровня ионизированного кальция плазмы крови, повышением содержания фосфора в плазме и относительным или абсолютным снижением уровня кальцитриола плазмы. Механизмы, посредством которых эти факторы контролируют высвобождение ПТГ, сложны и не до конца ясны [4].

### Кальций

Уровень ионизированного кальция плазмы является основным фактором, регулирующим секрецию ПТГ. Прямой и быстрый стимулирующий эффект снижения кальция плазмы на секрецию ПТГ и быстрое супрессивное воздействие высокого содержания кальция плазмы на секрецию ПТГ были известны уже много лет назад. Снижение внеклеточного кальция стимулирует секрецию ПТГ в течение трех минут, высвобождая запасы гормона из секреторных гранул. Чувствительность

\* Перевод печатается с разрешения автора

к концентрации кальция и адекватная секреция ПТГ осуществляются посредством недавно клонированных специфических кальций-чувствительных рецепторов [5]. Понимание биохимической структуры этих рецепторов позволило синтезировать их аналоги, называемые «кальцилитоиками» и обладающие способностью индуцировать синтез ПТГ. Вещества, вызывающие снижение секреции ПТГ, называются «кальцимитетиками» и представляют значительный интерес для лечения всех видов гиперпаратиреоза.

Динамические взаимоотношения между уровнем внеклеточного кальция и ПТГ характеризуются сигмоидальной кривой. У отдельного больного эта кривая позволяет рассчитать определенную точку, соответствующую такому уровню ионизированного кальция плазмы, при котором достигается 50% максимальной секреции ПТГ. Несмотря на многие противоречия, принято считать, что эта точка сдвигается вправо в случаях выраженного ГПТ, что указывает на снижение чувствительности паращитовидных желез к гипокальциемии.

### **Фосфор**

Уровень фосфора плазмы на ранних стадиях хронической почечной недостаточности обычно бывает нормальным или даже слегка пониженным. Гиперфосфатемия развивается только в далеко зашедших стадиях. Фосфор опосредованно, через преципитацию кальция, а также, возможно, и непосредственно, стимулирует секрецию ПТГ. В соответствии с гипотезой «обмена» [6], неспособность почек выводить достаточное количество фосфата при выраженной почечной недостаточности ведет к повышению уровня фосфатов, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ионизированного кальция плазмы через образование растворимого кальциево-фосфорного комплекса. Кроме того, повышение уровня фосфатов ведет к понижению уровня кальцитриола плазмы из-за уменьшения его образования в почках [7] со снижением всасывания кальция в кишечнике [8], что, в свою очередь, приводит к поступлению к паращитовидным железам сигнала о снижении уровня кальция. Уровень фосфора плазмы в значительной степени зависит от его поступления с пищей. Ограничение фосфора в диете имеет первоочередное значение и вносит существенный вклад в кинетику прогрессирования вторичного ГПТ.

Последние исследования у пациентов с далеко зашедшей хронической почечной недостаточностью позволяют предположить также прямое стимулирующее воздействие фосфата на паращитовидные железы, даже при отсутствии изменений уровня сывороточного кальция и кальцитриола [9]. Механизм этого возможного воздействия до настоящего времени не выяснен.

### **Кальцитриол**

Снижение продукции кальцитриола при заболеваниях почек играет ключевую роль в начальной фазе хронической почечной недостаточности [10]. Гидроксигидроксилирование в 1-альфа позиции 25-гидроксикальциферола, в норме происходящее в почках, нарушается, и уровень кальцитриола плазмы снижается. Это объ-

ясняет снижение всасывания кальция в кишечнике и дефект мобилизации кальция из костной ткани, что стимулирует секрецию ПТГ. Установлено прямое супрессивное действие кальцитриола на ген ПТГ и выяснены молекулярные механизмы этого явления. Кальцитриол вызывает нарушение транскрипции мРНК с пре-про-ПТГ и трансляцию на ПТГ [11], осуществляя свое действие посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами клеточ-мишеней к витамину D (рецепторы к витамину D, ВДР). Повышение уровня циркулирующего кальцитриола подавляет синтез ПТГ, тогда как его снижение стимулирует синтез ПТГ.

### **Другие механизмы**

Помимо трех основных вышеуказанных факторов, на синтез и секрецию ПТГ влияют также некоторые другие системные и местные факторы. Так подтверждено воздействие таких факторов как метаболический ацидоз, интоксикация алюминием, глюкокортикоиды, катехоламины, эстрогены, ретиноиды и другие. Их вклад в патогенез ГПТ в настоящее время обсуждается.

### **Гиперплазия паращитовидных желез**

Механизмы, участвующие в контроле нормального роста, деления и гибели паратиреоидных клеток и, следовательно, в регуляции размера паращитовидных желез, не вполне ясны. Паратиреоидные клетки имеют очень малую скорость роста, определяемую как митотический индекс в физиологических условиях. У гемодиализных пациентов со временем размеры паращитовидных желез увеличиваются, и это вносит вклад в увеличение секреции паратиреоидного гормона.

При уремии у диализных больных с тяжелыми формами ГПТ часто имеет место рефрактерность к медикаментозному лечению. В таких случаях анатомические критерии, выявляемые с помощью ультразвукового исследования и сцинтиграфии, позволяют осуществить последний этап лечения, то есть удалить паращитовидные железы. Это удаление не должно быть полным во избежание тяжелых гипотиреоидных состояний, клиника которых неособенно хорошо известна.

Основа рефрактерности ГПТ к медикаментозному лечению, главным образом, к применению кальцитриола, не ясна. Именно в этих ситуациях, при тяжелом ГПТ, возникает необходимость в применении новых лекарственных препаратов, снижающих секрецию ПТГ и уменьшающих гиперплазию паращитовидных желез. По предварительным данным, складывается впечатление, что кальцимитетики удовлетворяют этим требованиям.

Рефрактерность к кальцитриолу и фосфат-связывающим препаратам может развиваться вследствие действия нескольких факторов, таких как частичный дефицит рецепторов к витамину D, нарушение чувствительности к кальцию и/или моноклональный рост автономных ПТГ-секретирующих клеток.

В диффузно гиперплазированной ткани часто возникает нодулярный рост паращитовидных желез. По мнению некоторых патологов, он является критерием третичного гиперпаратиреоза. В клетках этих узловых

образований нарушен контроль высвобождения ПТТ в зависимости от уровня кальция. Экспрессия рецепторов к витамину D в зонах образования узлов значительно снижена и может даже полностью отсутствовать [12]. Моноклональный рост с возможностью развития новообразования был документально подтвержден в тканях удаленных паращитовидных желез у двух третей гемодиализных больных с тяжелым ПТТ методом анализа X-хромосомной инактивации M27бета ДНК полиморфизма [13]. Эти наблюдения ставят вопрос об отношении к рецидивированию ПТТ в связи с наличием гиперплазированной или опухолевой ткани, которая обнаруживается при гистологическом исследовании участков железы, не удаленных при субтотальной паратиреоидэктомии.

Регрессия гиперплазии паращитовидных желез у пациентов с хронической почечной недостаточностью возможна либо при адекватном медикаментозном лечении, либо после успешной трансплантации почки. Это медленный процесс, происходящий посредством апоптоза, а не посредством некроза. После трансплантации почки, когда исчезает почечная недостаточность, поликлональная гиперплазия может регрессировать, тогда как моноклональный опухолевый рост будет продолжаться.

Со времени внедрения радиоиммунных методов, позволяющих измерить уровень интактного ПТТ плазмы и хорошо коррелирующих с результатами гистологических исследований костной ткани, возможности контроля функции паращитовидных желез существенно улучшились. Однако даже если принять как превосходно установленное соотношение между уровнем циркулирующего интактного ПТТ и секреторной функцией паращитовидных желез, аналогичной корреляции между уровнем интактного ПТТ плазмы и тотальной массой паратиреоидных клеток не существует.

### Современное лечение гиперпаратиреоза

Современная лечебная практика имеет своей целью коррекцию дефицита кальцитриола и кальция и снижение гиперфосфатемии. У больных с легкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью при лечении вторичного ГПТ используются производные витамина D и фосфорсвязывающие препараты (такие как карбонат кальция), предотвращающие патологию костной ткани и препятствующие повышению уровня ПТТ [14]. В тех случаях, когда скорость клубочковой фильтрации снижается ниже 50 мл/мин и уровень ПТТ превышает верхнюю границу нормы, становится необходимым ограничивать потребление фосфора с пищей и увеличивать прием кальция. Применение кальцитриола требует жесткого контроля уровня фосфора крови. Этот контроль часто оказывается недостаточно эффективным в сравнении с тем, как этого можно было бы ожидать, и у пациентов развивается тяжелый ГПТ с повышением обмена в костной ткани, или возникает обратная ситуация: при высоком уровне ПТТ наблюдается адинамическая болезнь кости.

Симптомы вторичного ГПТ неспецифичны: мышечная слабость, утомляемость, сонливость и желудочно-кишечные расстройства. В этих случаях

восполнение дефицита кальцитриола необходимо. Однако повышение всасывания кальция и фосфора в кишечнике при лечении кальцитриолом часто ведет к эпизодам гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Основной риск при этом состоит в усугублении ассоциированной с диализом сосудистой патологии с диффузным образованием внескелетных кальцификатов, в основном в коронарных артериях, что повышает вероятность развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Все производные витамина D, применяемые перорально или внутривенно, представляют одинаковый риск в плане развития гиперкальциемии.

Для предотвращения угрозы кальцификации сосудов необходимо регулярное мониторирование уровня фосфора и кальция плазмы, а также ПТТ. Принято считать, что уровень ПТТ следует поддерживать слегка повышенным, чтобы противодействовать резистентности скелета к действию ПТТ, обусловленной уремией и возникающей уже на ранних стадиях ХПН. Кроме того, поддержание легкого повышения уровня ПТТ в таких случаях позволяет избежать болезни «низкого кругооборота (низкого обмена) кости». При далеко зашедшем ГПТ становится очень трудно корректировать метаболические расстройства, обусловленные высоким уровнем ПТТ и длительной гиперфосфатемией, предшествовавшей применению кальцитриола. Адекватным решением в таких случаях может быть хирургическая резекция паращитовидных желез. Альтернативой является осторожное введение этанола в гиперплазированные или аденоматозные железы под контролем ультразвука. Эта техника в настоящее время практикуется, особенно в Японии, при третичном ГПТ. Складывается впечатление, что чрескожное введение этанола опытным хирургом может явиться методом выбора у пожилых и хрупких пациентов в тех случаях, когда большие не подлежат хирургическому вмешательству.

### Кальцимитетики

В течение многих лет велись поиски лекарственных препаратов, которые позволили бы снизить уровень ПТТ и избежать риска гиперкальциемии на стадии тяжелого вторичного ГПТ, резистентного к обычной терапии. В настоящее время, основываясь на хорошем знании биохимической структуры кальцийчувствительных рецепторов, фармакологи разработали новые химические агенты, которые действуют как модуляторы кальциевых рецепторов, представленных на поверхности клеток паращитовидных желез. Эти вещества называются «кальцимитетики».

Исследования на здоровых крысах и на моделях вторичного ГПТ у крыс показали, что кальцимитетики эффективно снижают уровень ионизированного кальция сыворотки и концентрацию ПТТ. Фармакологические лаборатории разработали эффективные кальцимитетики, прошедшие в настоящее время клинические испытания на пациентах с тяжелым вторичным ГПТ или с первичным раком паращитовидных желез. Результаты весьма обнадеживают. Они демонстрируют прогрессивное снижение уровня сывороточного ПТТ при незначительных изменениях уровней кальция и фосфора. Так, например, некоторые кальцимитетики, разработанные компанией Амджен (Amgen), очень

эффективны, безопасны и хорошо переносятся. Легкое снижение уровня кальция плазмы, которое возможно при их использовании, хорошо переносится либо требует лишь повышения дозы кальцитриола. Параллельно эти препараты оказывают положительное воздействие на болезнь «высокого кругооборота кости». В следующие два или три года ожидается, что некоторые кальцимитетики будут одобрены для лечения диализных больных с далеко зашедшим ГПТ. Более детально исследования по этому вопросу не публиковались и должны считаться конфиденциальными.

### Выводы

Лечение вторичного ГПТ у больных с хронической почечной недостаточностью так же, как и лечение других сопутствующих состояний при почечных заболеваниях, продолжает совершенствоваться. Раннее предупреждение вторичного ГПТ не всегда успешно, а возрастающие дозы фосфатсвязывающих препаратов и дериватов витамина D, таких как кальцитриол, становятся неэффективными и, кроме того, они сопряжены с риском кальцификации сосудов. На этой стадии единственным решением проблемы является паратиреоидэктомия хирургическая или посредством чрескожного введения алкоголя. Этим радикальным мерам бросает вызов использование нового класса лекарств – кальцимитетиков, воздействующих на кальцийчувствительные рецепторы на уровне паратиреоидных клеток. Предварительные исследования показали, что некоторые кальцимитетики безопасно и эффективно снижают уровень сывороточного ПТТ и уменьшают ренальную остеодистрофию.

### Литература

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Lewin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
2. Hruska K, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *New Eng J Med* 1995; 333: 166–174.
3. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862–865.
4. Dmeke T. Medical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J MedSci* 1999; 317: 383–389.
5. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger M, Lytton J, Hebert SC. Cloning, characterization of an extracellular calcium-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–580.
6. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Eng J Med* 1972; 286: 1093–1099.
7. Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-dihydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973; 159: 566–570.
8. Charnard J, Assaily J, Baser C, Funk-Brentano JL. A rapid method for measurement of fractional intestinal absorption. *J Nucl Med* 1974.
9. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381–1386.
10. Slatopolsky E, Delmez J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229–236.
11. Silver J, Russel J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D of messenger ribonucleic acid for pre-pro-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4270–4273.
12. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukugawa M, Kurokawa S, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1442.
13. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047–2054.
14. Coburn JW, Elangovan L. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage renal disease setting. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S71–S77.