

Глубокоуважаемые коллеги!

В № 3 нашего журнала опубликована статья В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатовой, Д.О. Миленина и Е.А. Гореловой «Лечение вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек: новые концепции и инновационные препараты», представляющая собой обзор литературы, доступной на апрель 2012 г. К тому времени, когда этот материал был сдан в печать, появились новые и очень важные данные по лечению больных ХБП 3–5-й стадии, без которых представления о лечении вторичного гиперпаратиреоза в настоящее время были бы неполными. Профессор В.М. Ермоленко подготовил дополнение к предыдущей публикации, которое редакция журнала с удовольствием представляет Вашему вниманию.

Оправдано ли назначение фосфатбиндеров больным с преддиализной ХПН?

В.М. Ермоленко

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Is it justified to use phosphate binders in predialysis patients with chronic renal failure?

V. M. Ermolenko

Department of nephrology and hemodialysis Russian Medical Academy for postgraduate education, Russian Ministry of health, Moscow

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфатбиндеры, сосудистая кальцификация.

Фосфатонины, к которым принадлежит фактор роста фибробластов 23 (FGF23), являются важнейшими регуляторами баланса фосфора в организме. Наряду с влиянием на транспорт фосфора FGF23 ингибирует секрецию ПТГ и образование кальцитриола, запуская, по современным представлениям, развитие МКН у больных ХБП. Поэтому попытка назначить фосфатбиндеры пациентам с нарушенной функцией почек, но еще нормальным уровнем фосфата в крови выглядит вполне логичной. Однако назначение фосфатбиндеров больным с нормо- или умеренной гиперфосфатемией даже в краткосрочном исследовании неожиданно усугубили у больных кальцификацию коронарных сосудов и аорты. Таким образом, до проведения проверочных исследований не рекомендовано применение фосфатбиндеров у больных с преддиализной ХПН.

The fibroblast growth factor 23 (FGF23) is an important regulator of phosphorus balance in the body. FGF23 influences transport of phosphorus and inhibits calcitriol by initiating the development of MBD in patients with CKD. So it seems logical to prescribe phosphate binders to patients with renal dysfunction, who have normal blood phosphate level. However, attempts to use different phosphate binders in patients with moderate hyperphosphatemia some unexpected increase in vascular calcification have been observed. It is not recommended the use phosphate binders in patients with predialysis chronic renal failure before controlled studies will be performed.

Key words: chronic kidney disease, phosphate binders, vascular calcification.

Согласно современным представлениям, возникновение у больных ХБП минеральных и костных нарушений (ХБП-МКН) является следствием дефицита кальцитриола, развивающегося уже на ранних стадиях

ХБП, гипокальциемии, обусловленной снижением активной адсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, и гиперфосфатемии, ассоциированной с уменьшением выведения фосфатов с мочой. В этих

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20. Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ

Телефон: (495) 945-49-01. Ермоленко Валентин Михайлович

E-mail: nephrology@mail.ru

условиях поддержание нормофосфатемии обеспечивается адаптивным повышением секреции паратгормона (ПТГ), ингибирующего активность Na/Pi переносчика в проксимальных канальцах и уменьшающего таким образом реабсорбцию Pi в этом отделе нефрона, однако при СКФ >25 мл/мин возможности поддержания нормофосфатемии посредством этого механизма исчерпывается, в то время как постоянная стимуляция секреции ПТГ способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВПТТ).

Сравнительно недавно выяснилось, что в поддержании баланса фосфора в организме, как в норме, так и при патологии, важная роль принадлежит фосфатонинам, и в частности фактору роста фибробластов 23 (FGF23), продуцируемому в основном остеоцитами и остеобластами. FGF23 тормозит реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах, уменьшая экспрессию Na/Pi переносчика на апикальных мембранах канальцевого эпителия, ингибирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, снижая активность 1α -гидроксилазы, конвертирующей $25\text{OH}\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ускоряет деградацию кальцитриола и тормозит при сохранной функции почек секрецию паратгормона (ПТГ) [5, 8]. Именно нарушение синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при повышении FGF23 в крови T. Shigematsu и соавт. [7] считают первичным событием в развитии МКН, в том числе ВПТТ у больных ХБП.

Поскольку одним из факторов, вызывающих повышение FGF23, является хроническая гиперфосфатемия, закономерным представляется предложение ряда авторов [1] начинать лечение фосфатбиндерами (ФБ) больных ХБП даже при нормальном или слегка увеличенном уровне фосфора в крови, чтобы предупредить повышение FGF23. Справедливость этого предположения была проверена в недавно опубликованной статье G. Block и его коллег. В проведенном исследовании G. Block и соавт. [2] 90 больным с СКФ 20–45 мл/мин и концентрацией Pi в сыворотке в среднем 4,2 мг/дл назначали на 9 мес. или лантана карбонат ($n = 30$), или севеламера карбонат ($n = 30$), или кальция ацетат ($n = 30$). 58 пациентов, не получавших ФБ, служили контролем. На фоне лечения ФБ содержание Pi в сыворотке больных снизилось до 3,9 мг/дл (у получавших плацебо – до 4,12 мг/дл), уровень в циркуляции иПТГ и FGF23 не изменился (у получавших плацебо иПТГ повысился), уменьшилась на 22% экскреция Pi с мочой. Неожиданностью стало увеличение в группе получавших ФБ на 18,1% кальцификации коронарных артерий (в группе плацебо на 0,6%) и на 15,4% – кальцификации аорты (в группе плацебо на 3,4%). На первый взгляд, усугуб-

ление кальцификации труднообъяснимо, поскольку кальцификация усиливалась не только у пациентов, получавших кальция карбонат, но и у получавших не содержащие кальций ФБ – лантана карбонат (фосренол) и севеламера карбонат (ренвелу).

Потребление 2000 мг/сут элементарного кальция устанавливает у больных ХБП III стадии положительный кальциевый баланс [9]. По мнению G. Block и соавт., назначение любых ФБ увеличивает биодоступность интестинального кальция, повышая его поступление в органы и ткани. Таким образом, опасность усиления эктопической кальцификации является основной причиной запрета применения ФБ у больных с ХПН до начала лечения диализом.

Разумеется, полученные G. Block и соавт. результаты нуждаются в дополнительной проверке [3], однако имеющиеся на настоящий момент данные не позволяют, несмотря на отдельный положительный опыт [6], рекомендовать ФБ больным с преддиализной ХПН, что отражено в KDOQI [4] и отечественных рекомендациях по ХБП-МКН.

Литература

1. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho // Нефрология. 2011. Т. 15. С. 11–20.
2. Block GA, Wheeler D.C., Persky M.S. et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23. P. 1407–1415.
3. Drüeke T.B., Massy Z.A. Phosphate binders in CKD: bad news or good news? // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23. P. 1277–1280.
4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42 (Suppl 3). S1–S201.
5. Perwad F, Zhang M.Y., Tenenhouse H.S., Portale A.A. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism *in vivo* and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase expression *in vitro* // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2007. Vol. 293. F1577–1583.
6. Russo D., Miranda I., Ruocco C. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 1255–1261.
7. Shigematsu T., Kazama H., Yamashita T. et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 44. P. 250–256.
8. Shimada T. et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. P. 429–435.
9. Spiegel D.M., Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets // Kidney Int. 2012. Vol. 81. P. 1116–1122.

Дата получения статьи: 3.12.12

Дата принятия к печати: 10.12.12