

Патогенез МКН-ХБП и современные методы лечения

Д.м.н., профессор Ермоленко В.М.

Ренальная остеодистрофия: исторические аспекты

- Паращитовидные железы (ПЩЖ) впервые были идентифицированы R. Owen в 1862 г.
- Подробное анатомическое описание ПЩЖ выполнено в 1880 г. I. Sandstrom, студентом-медиком из Uppsala (Швеция)
- Первая операция по удалению аденомы ПЩЖ при болезни Рекленгаузена (генерализованный диффузно-кистозный остеит) произведена F. Mandle в 1925 г.
- Сочетание «позднего рахита» (у подростков) с альбуминурией было описано в 1883 г. R. Lucas

- В начале XX века оформилось понятие «почечного нанизма», представляющее собой сочетание у детей почечной недостаточности с изменениями скелета
- В 1943 г. S. Liu и C. Su предложили термин «**ренальная остеодистрофия**» и, назначая детям с ХПН активную форму витамина Д, не требующую гидроксилирования в ткани почек, впервые продемонстрировали у пациентов повышение абсорбции Са в кишечнике и улучшение состояния скелета

- **F. Albright в 1937 г. наблюдал мужчину 45 лет**, у которого на фоне прогрессирующего течения уремии развился ВГПТ с распространенным остеитом и кальцинозом сосудов и мягких тканей, а позднее Н. Ellis (1997), анализируя костные биоптаты больных с ХПН, обнаружил у многих из них изменения, характерные для ВГПТ и остеомалации
- D. Sherrard в 1993 г. предложил классификацию ренальной остеодистрофии, просуществовавшую более 20 лет, с выделением 5 основных форм поражения скелета (приведены ниже)

- По мере ухудшения функции почек у пациентов с ХБП усугубляются дефицит вит. Д и нарушения минерального обмена, повышается секреция ПТГ, следствием чего является развитие различных осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых, и повышение смертности больных
- Это послужило основанием для **экспертов KDIGO** (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) в 2006 г. на консенсусной конференции **предложить термин СКД-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) – ХБП-МКН**, свидетельствующий о появлении у больных с ХБП минерально-костных нарушений (МКН), определяющих в значительной степени исходы лечения

Основные регуляторы фосфорно-кальциевого гомеостаза

- ПТГ
- Кальцитонин
- Метаболиты витамина D
- Фосфатонины

Действие паратгормона на почки и костную ткань

1. **Уменьшение реабсорбции фосфата** в проксимальных и дистальных канальцах (фосфатурия и гипофосфатемия)
2. Ингибирование обмена $\text{Na}^+ = \text{H}^+$ в щеточной каемке (бикарбонатурия и ацидоз)
3. **Повышение реабсорбции Ca** в дистальных канальцах
4. Ингибирование реабсорбции Na^+ и аминокислот
5. **Стимулирование остеокластов**; растворение гидроксиапатита в костной ткани (резорбция костной ткани) с высвобождением кальция, фосфатов и бикарбоната во внеклеточную жидкость
6. **Стимулирует образование кальцитриола**

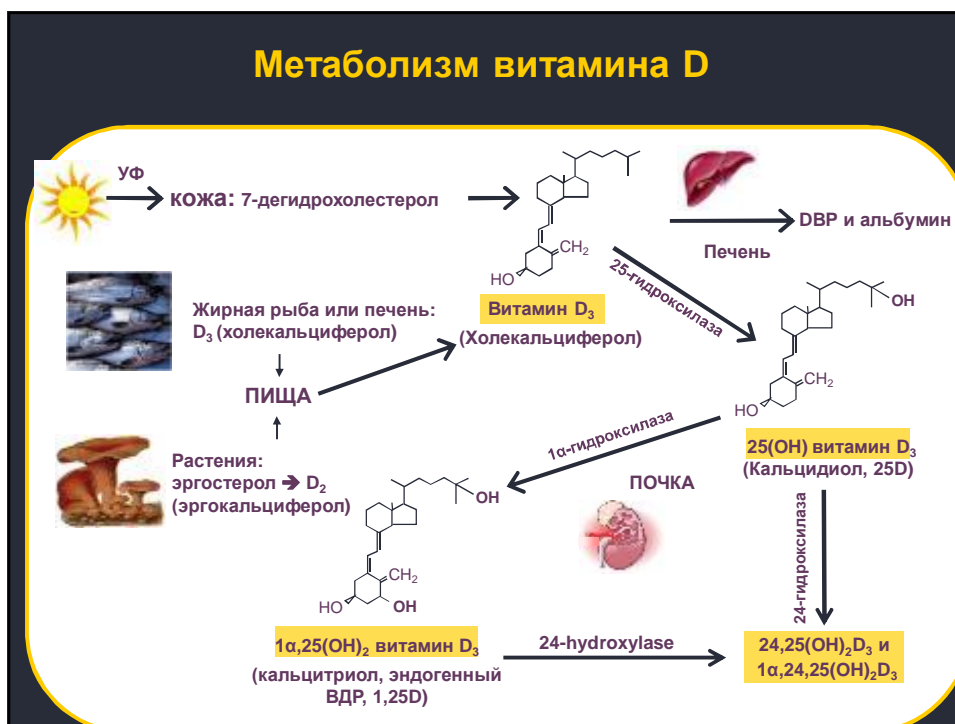
Действие кальцитонина на почки и костную ткань

1. **Повышение реабсорбции кальция и уменьшение реабсорбции фосфора** в канальцах
2. **Ингибирование активности остеокластов и остеоцитарного остеолита**

Влияние витамина D₃ на фосфорно-кальцевый обмен

1. **Повышение реабсорбции кальция** в дистальных канальцах
2. **Стимуляция образования остеокластов** из недифференцированных клеток костного мозга и мобилизация кальция из костей
3. **Усиление всасывания кальция** в желудочно-кишечном тракте за счет синтеза на микроворсинках кальций-связывающего белка

Метаболизм витамина D



РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА



Фактор роста фибробластов 23 (FGF 23)

- FGF-23 – пептид с молекулярной массой 32 кДа, секретируемый остеоцитами и остеобластами, состоящий из 257 аминокислотных остатков с периодом полужизни 30-60 мин. Основными органами-мишенями для FGF-23 являются почки и ПЩЖ, несущие специфические рецепторы (FGFR)
- В почках FGF-23 снижает реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах, уменьшая экспрессию на апикальных мембранах эпителия NaPi-котранспортера
- Ингибируя активность 1α-гидроксилазы, FGF-23 подавляет синтез 1,25(OH)₂D₃ и одновременно усиливает конверсию 25(OH)D₃ в 24,25(OH)₂D₃, усугубляя дефицит кальцитриола у больных ХБП

FGF 23 (2)

- FGF 23 прямо ингибирует синтез и секрецию ПТГ, влияя на митоген-активируемую протеинкиназу и снижая экспрессию ПТГ генов, однако при уремии ингибирующий эффект FGF 23 на продукцию и секрецию ПТГ отсутствует из-за снижения числа FGFR на клетках ПЦЖ
- Непрямое воздействие FGF 23 на ПТГ осуществляется повышением экскреции фосфатов
- **Повышение FGF 23 в сыворотке выявляется уже на ранних стадиях ХБП** одновременно с усилением экспрессии пептида в остеоцитах. Это обеспечивает **поддержание нормофосфатемии**, но ценой **подавления продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$** с последующим развитием ВГПТ

FGF 23 (3)

- **У больных с преддиализной ХПН повышение в сыворотке FGF 23 ускоряет прогрессирование нефропатии** и усугубляет риск сердечно-сосудистых осложнений
- Повышение FGF 23 в сыворотке считается более чувствительным маркером нарушения метаболизма фосфатов, чем определение уровня P_i , и очерчивает круг больных, которым даже в отсутствие гиперфосфатемии показана длительная терапия фосфатбиндерами, способная снизить содержание FGF 23 в крови

Klotho (1)

- **Ген Klotho**, имеющий схожее строение у человека и мыши, идентифицирован в 1997 г. (на 13 хромосоме у мышей) и **кодирует трансмембранный полипептид**, состоящий из 1014 аминокислот (у человека)
- Внеклеточный NH₂-терминальный домен полипептида содержит 980 аминокислотных остатков и с участием металлопротеиназ ADAM10 и ADAM17 отщепляется от мембраны, образуя секретируемый Klotho, обнаруживаемый в крови, моче и СМЖ
- Как и FGF 23, Klotho экспрессирован в почках, ПЦЖ, а также choroidal plexus головного мозга
- **Мутация гена Klotho или его точечное разрушение индуцируют у мышей преждевременное старение** (атрофия кожи и мышц, эмфизема, остеопения, **гиперфосфатемия**, кальцификация мягких тканей и сосудов), в то время как гиперэкспрессия гена Klotho увеличивает продолжительность жизни животных

Klotho (2)

- **Важнейшей функцией Klotho является обеспечение взаимодействия FGF 23 со специфическими рецепторами**, без чего FGF 23 не способен усиливать экскрецию фосфата и поддерживать нормофосфатемию
- Klotho без участия FGF 23 увеличивает на апикальной мембране клеток дистальных канальцев число кальциевых (TRPV5) и калиевых (ROMK) каналов, влияя на реабсорбцию этих ионов
- Влияя на кальциевые каналы сосудов миокарда (TRPC6) и клубочков, Klotho препятствует поступлению Ca в клетки, снижая сосудистый тонус
- **Экспрессия Klotho снижается при заболевании почек и с возрастом**, в то время как при гиперэкспрессии Klotho у экспериментальных животных замедляется развитие возрастных изменений

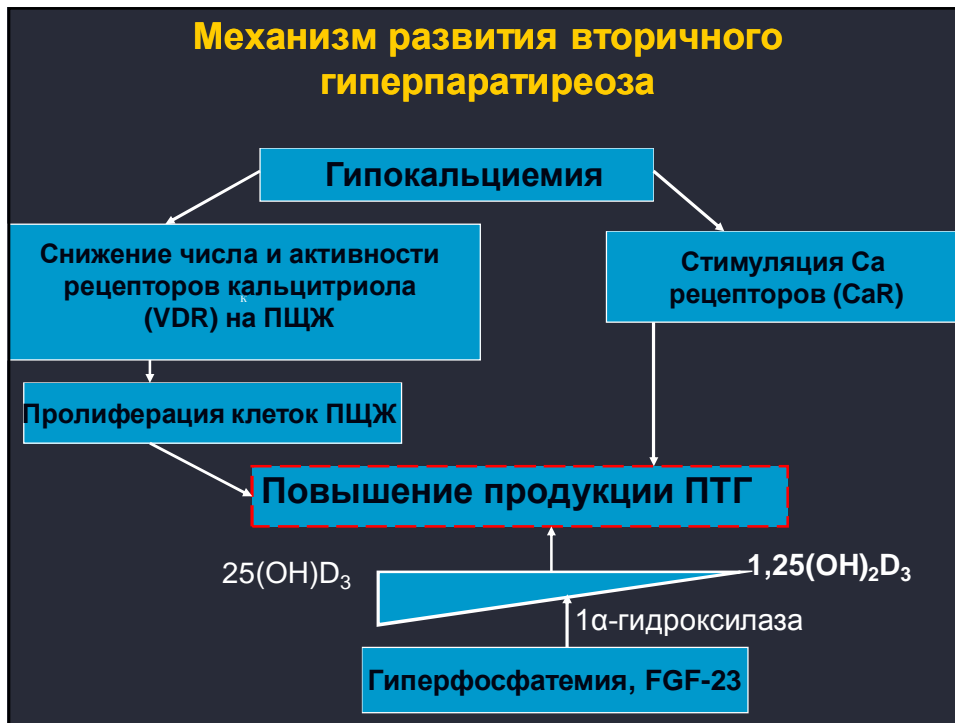
Основные формы ренальной остеодистрофии по D. Sherrard (1993)

- **Высокообменное заболевание скелета:**
вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ)
выраженный ВГПТ (фиброзный остеит)
- **Низкообменное заболевание скелета:**
остеомаляция
динамическая болезнь скелета
- **Смешанная форма, сочетающая признаки ВГПТ
с нарушениями минерализации**

Общие клинические проявления РОД

- **Боли в костях**
- **Миопатия**
- **Патологические переломы**
- **Метастатическая кальцификация**

Механизм развития вторичного гиперпаратиреоза

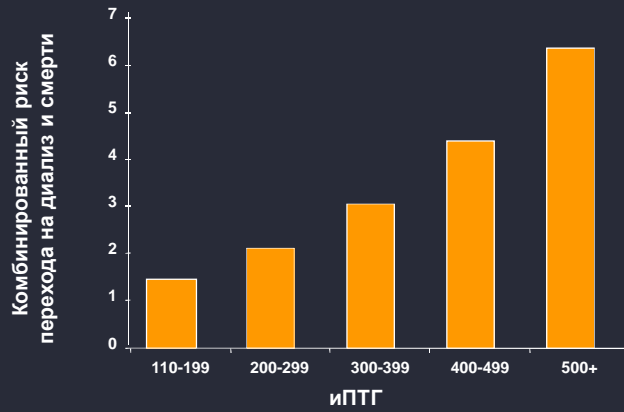


Интегральная схема развития ВГПТ

(L.Quarles, 2012)

- На ранних стадиях ХБП нарушение клиренса фосфата приводит к повышению продукции FGF-23, что поддерживает нормофосфатемию, но вызывает снижение синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, уменьшая абсорбцию Ca в тонком кишечнике, индуцирует гипокальциемию, компенсаторное повышение секреции ПТГ и развитие ВГПТ, сопровождающееся нарушением структуры костной ткани, патологическими переломами, метастатической кальцификацией сосудов и различных органов и другими осложнениями

Высокий уровень ПТГ связан с прогрессированием нефропатий, более ранним попаданием на диализ и увеличением смертности у больных с 3 и 4 стадиями ХБП

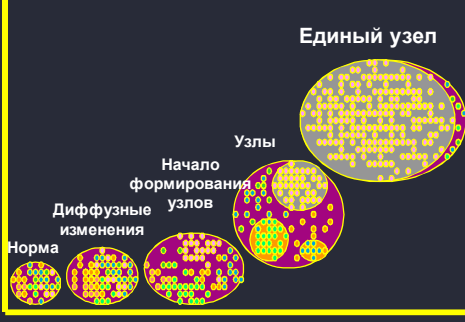


Ретроспективное когортное исследование 461 взрослых с ХБП с расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² с интервалом не менее 90 дней с контролем iPTH

Johnson et al. National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting, Chicago, IL April, 2006

ВГПТ при прогрессировании ХБП

Структура ткани ПЩЖ



Формирование узловой структуры ПЩЖ необратимо и связано со снижением плотности VDR и CaSR

Стадия ХБП: 3 4 5

Tokumoto et al., Kidney Int., 2002

Лечение ВГПТ (высокообменный вариант МКН-ХБП)

Цели терапии

- Подавление гиперсекреции ПТГ
- Достижение целевых значений показателей фосфорно-кальциевого обмена
- Уменьшение кальцификации

Средства достижения

- Прямое воздействие на ПЩЖ:
 - кальциймиметики (цинакалцет)
 - метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол)
- Опосредованное воздействие:
 - фосфатбиндеры

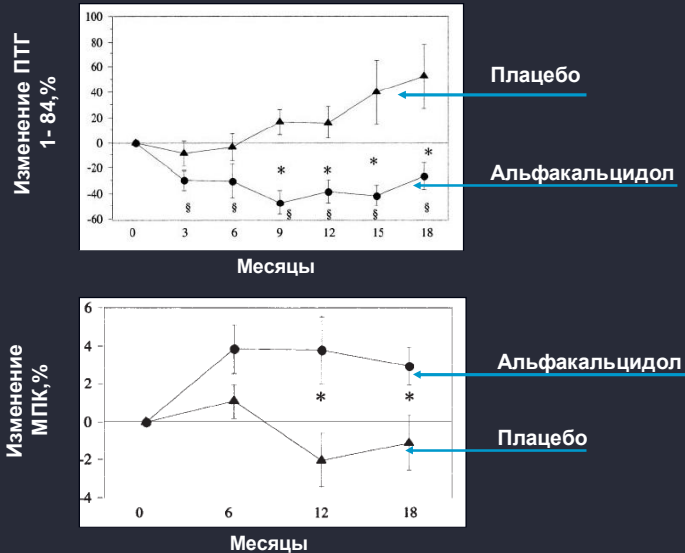
23

Метаболиты витамина D

- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - кальцитриол
- $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ – оксидевит, one alfa
- 22окса- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – оксакальцитриол
- ❖ $1\alpha(\text{OH})\text{D}_2$ – доксекальциферол
- ❖ 19-нор - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ – парикальцитол

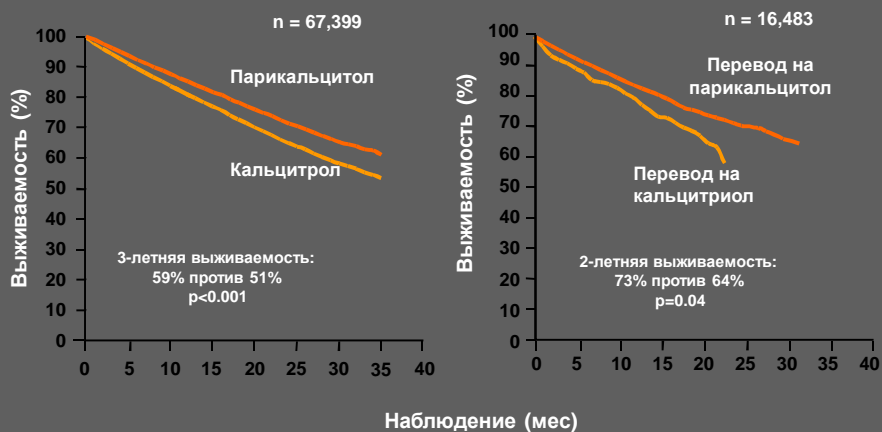
24

Снижение ПТГ и повышение минеральной плотности кости (МПК) на фоне терапии ВДРa



Marianne Rix et al, *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 870–876

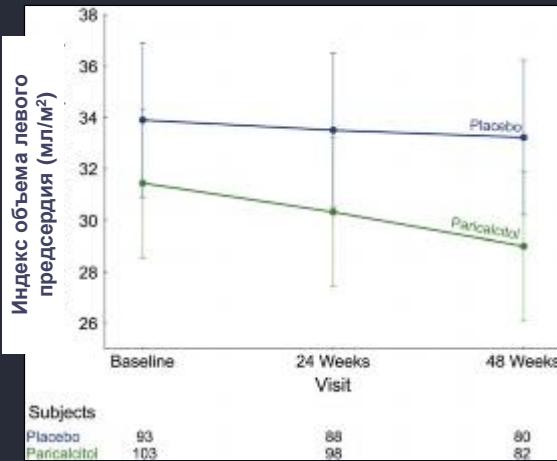
Парикальцитол достоверно увеличивает выживаемость диализных больных в сравнении с неселективными аналогами витамина D



Teng M et al., *N Engl J Med* 2003;349:446–56.

26

Парикальцитол снижает объем левого предсердия у диализных больных с ГЛЖ



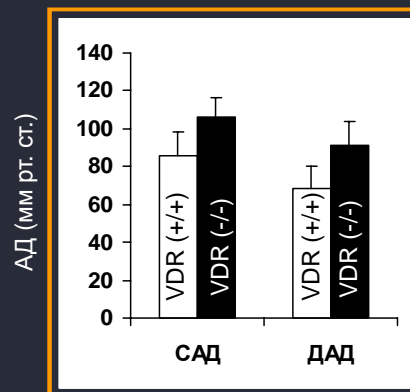
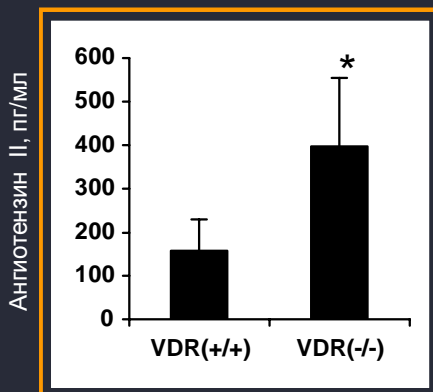
Скорректированный средний индекс ОЛП исходно, на неделе 24 и неделе 48

Am Heart J 2012; 164: 902-909.e2.

27

Влияние парикальцитола на РААС

Влияние парикальцитола на уровень ангиотензина II и АД



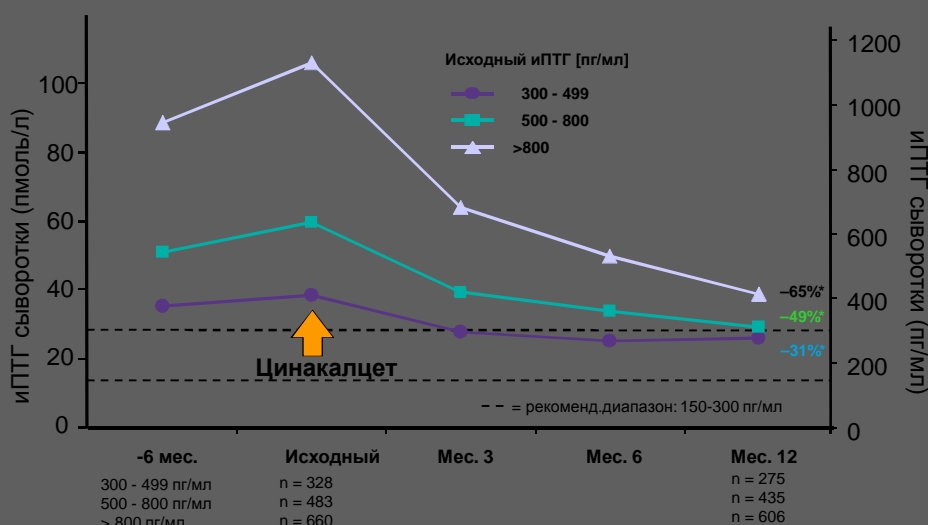
Kong et al., ASN Meeting, 2005

28

Вещества, модулирующие функции CaSR

- С учетом молекулярного строения CaSR обнаружен ряд веществ, модулирующих функцию CaSR
- Кальцимиметики (KM) I типа симулируют эффекты внеклеточного Ca^{2+} . KM II типа вызывают конформационные изменения CaSR, повышая их чувствительность к Ca^{2+} , KM III типа (кальцилитики) ингибируют функции CaSR и стимулируют секрецию ПТГ
- В клинике используют KM II типа, которые, связываясь с различными участками трансмембранного домена, уменьшают секрецию ПТГ, снижают метаболизм костной ткани, стимулируют секрецию кальцитонина, активируют CaSR в почках

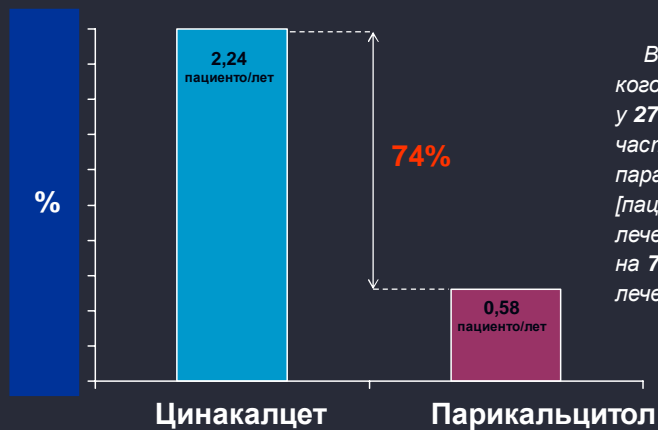
Цинакалцет уже через 3 мес снижает уровень иПТГ при любых исходных значениях



Ureña et al, *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2852-9.

*Среднее отн. изменение от исходного к 12 месяцу

Разница в числе паратиреоидэктомий после длительного лечения парикальцитолом и цинакалцетом



В ретроспективном когортном исследовании у 2704 пациентов в ВГПТ частота проведения паратиреоидэктомий [пациенто-лет] после лечения Земпларом была на 74% ниже, чем после лечения Мимпарой

Glen T. Schumock et al., Nephron Clin Pract 2011;117:c151-c159

Кальцификация тканей и сосудов при уремии

INTIMA

у 90% больных с уремией
и у 30% в популяции:

- аорта
- коронарные артерии
- почечные артерии
- артерии конечностей,
- артерии миокарда, сердечные клапаны, способствуя тромботическим осложнениям и инфаркту миокарда

MEDIA (склероз Mönckeberg)

у 60% больных уремией и
у 20% в популяции:

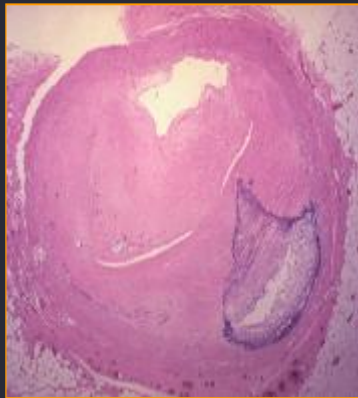
- увеличение жесткости сосудов (повышение скорости пульсовой волны)
- ГЛЖ
- диастолическая дисфункция, коронарная гипоперфузия, сердечная недостаточность

Увеличение сердечно-сосудистой морбидности и летальности.

Внезапная смерть

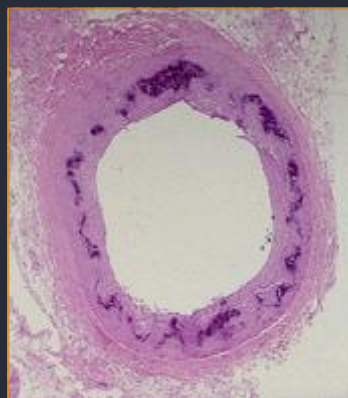
Кальцификация стенок сосудов (интимы и меди) у пациентов с ХБП

Пациент из общей популяции



Кальцификация интимы

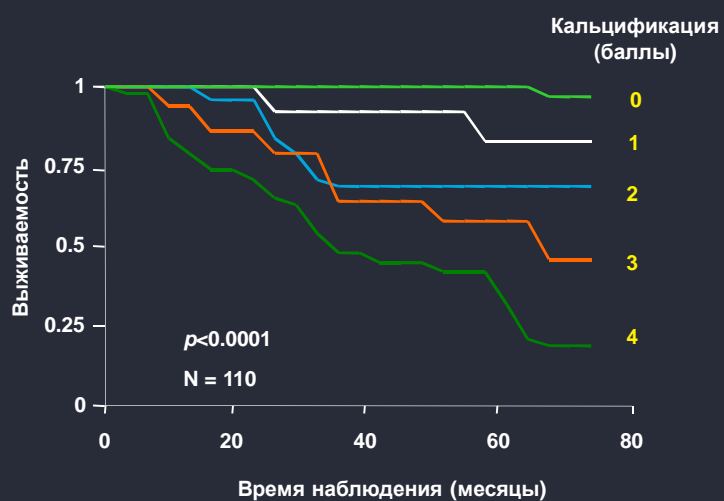
Пациент с ХБП



Кальцификация меди

33

Степень кальцификации коррелирует со смертностью пациентов с ХБП 5



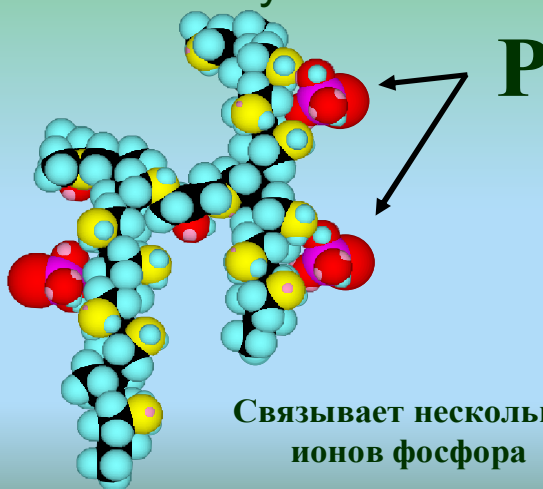
Blacher et al., Hypertension, 2001

34

Фосфат-связывающие гели

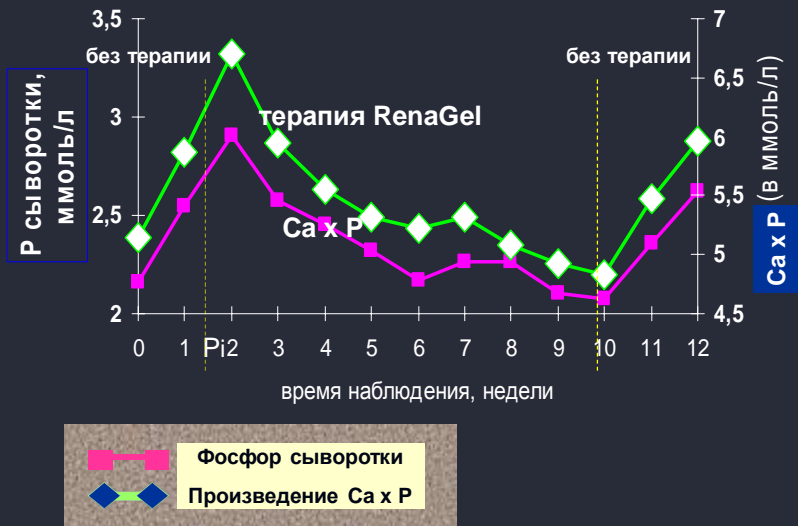
- Al
- Ca
- Mg
- Севеламер (ренагель, ренвела)
- Лантана карбонат (Fosrenol)
- ОсваРен (кальция ацетат 435 мг + магния гидроксикарбонат 235 мг)

Севеламер – полимерная молекула



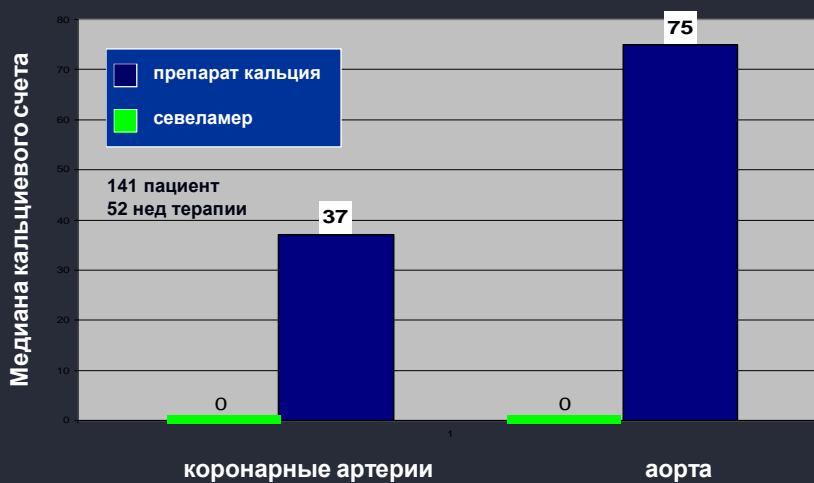
Связывает несколько ионов фосфора

Влияние севеламера на уровни фосфора и произведения Ca x P



E. Slatopolsky et al., *Kidney Int*, 1999; v.55, p 299

Севеламер замедляет прогрессирование кальциноза сосудов



Chertow GM et al., *Kidney International* 2002; 62:245-252

**Современное лечение ВГПТ заключается в
супрессии продукции ПТГ сочетанием
парикальцитола, цинакалцета и фосфатбиндеров**

Такое сочетание позволяет:

- Уменьшить среднюю «эффективную» дозу активаторов ВДР
- Улучшить переносимость
- Снизить частоту и выраженность гипокальциемии, вызываемую цинакалцетом