

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Красноярский государственный
медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВПО им проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра педиатрии с курсом ПО
Заведующая кафедрой
ДМН, Профессор
Таранушенко Т.Е.

РЕФЕРАТ

Тема: «Костно-минеральные нарушения при ХБП».

Выполнила: ординатор
КрасГМУ 2 года обучения
Ничепорчук Э.А.
Проверила:
КМН Макарец Б.Г.

*Реферат по теме нефрологическая
оценка: 5 (лично)*

11.10.2023г. Макарец

Красноярск

2023

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.....	4
Основные клинические проявления МКН-ХБП:	6
Электролитные расстройства	7
Лечение	15
Заключение	23
Литература	24

Список сокращений

МКН-ХБП-минерально-костные нарушения

ХБП- хроническая болезнь почек

ПТГ- паратиреоидный гормон

FGF23- фактор роста фибробластов 23

Klotho -трансмембранный белок, необходимый для активации рецептора

FGF 23

VDR -рецептор витамина D

CaSR -кальций-чувствительный рецептор

ЩФ-щелочная фосфатаза

Ca- кальций

P- фосфор

K-калий

Na- натрий

СТЗ-свободный трийодтиронин в крови

рГР- рекомбинантный гормон роста

ТТГ- тиреотропный гормон

СТГ- соматотропный гормон

SDI - Suggested Dietary Intake–рекомендуемое диетическое потребление

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – стойкие нарушения функции почек, продолжающиеся в течение 3-х месяцев и более, определяемые как структурные и/или функциональные изменения с различной степенью снижения клиренсной функции. Хронические заболевания почек, независимо от этиологии, имеют общие механизмы прогрессирования и требуют определенных терапевтических усилий, направленных на отдаление наступления терминальной стадии ХБП.

Ежегодно на миллион населения регистрируется до 1-3 новых случаев хронической почечной недостаточности у детей до 18 лет, то есть эти 2-3 пациента на момент их классификации будут соответствовать III-IV стадии ХБП.

Нарушения костного минерального метаболизма почти неизбежно развиваются на фоне хронической болезни почек (ХБП). Они заключаются в нарушениях гомеостаза кальция, фосфора и магния, патологии синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D, нарушениях костного метаболизма (т.е. снижение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, активного метаболита витамина D, образующегося в клетках проксимальных канальцев, вторичный гиперпаратиреозидизм, гиперфосфатемия, гипокальциемия, гиперкалиемия). При отсутствии адекватного лечения могут развиваться тяжелые, порой инвалидизирующие осложнения. Это ведёт к ремоделированию сосудистой стенки: утолщению интимы-медии, фиброзу, а затем кальцинозу мышечного слоя стенки артерий (в том числе коронарных), гипертрофии и кальцинозу миокарда ЛЖ. В результате ремоделирования снижается эластичность артерий и их способность смягчать пульсовые колебания скорости кровотока, повышается их жесткость, увеличивается скорость распространения пульсовой волны. Нарастание периферического сосудистого сопротивления усугубляет АГ, которая в свою очередь приводит к дальнейшей перестройке мышечного слоя артерий и прогрессированию

гипертрофии миокарда. Специфические признаки костной болезни зависят от выраженности гиперпаратиреоидизма и терапевтических мероприятий, направленных на контроль заболевания, тогда как вид диализа не оказывает на них существенного влияния. Нарушения костного и минерального метаболизма, развившиеся в детстве, вносят вклад не только в развитие дегенеративной костной болезни, но и в повышение васкулярной заболеваемости и смертности во взрослой жизни. Поэтому, адекватный контроль костного и минерального метаболизма является одной из основных задач в лечении детей с ХПН.

Основные клинические проявления МКН-ХБП:

- рахитоподобная деформация скелета у детей разных возрастных категорий;
- прогрессирующее О-образное или Х-образное искривление нижних конечностей;
- утолщение метафизарных зон (подобие «рахитических браслетов»);
- нарушение походки, особенно при заинтересованности тазобедренных суставов («утиная походка»);
- боли в костях при движении; повторные переломы;
- эпифизеолизы костей в крупных и средних суставах;
- нарушение темпов роста ребенка;
- разрушение костной эмали и потеря зубов, нарушение порядка и темпа прорезывания зубов;
- признаки трофических нарушений других придатков кожи (сухие, ломкие, плохо растущие волосы и ногти);
- снижение мышечной силы в руках и ногах;
- спазмы в икроножных мышцах, карпальный спазм;
- афебрильные тонические судороги;
- специфические признаки кожной кальцификации (депозиты кристаллов кальция), ангулярный склерит и выявление депозитов кристаллов кальция в склере.

Новые биомаркеры, регуляторы и механизмы, такие как:

- фактор роста фибробластов 23 (FGF23) – один из самых ранних биомаркеров; -пептид, секретируемый остеокластами и остеобластами, который регулирует метаболизм фосфатов и витамина D, напрямую ингибирует секрецию ПТГ;
- рецепторы FGF23;
- Klotho (трансмембранный белок, необходимый для активации рецептора FGF23 в органах-мишенях: почка и паращитовидная железа);

- рецептор витамина D (VDR);
- кальций-чувствительный рецептор (CaSR);
- склеростин;
- субкарбоксилированный остеокальцин.

Первичным звеном является повышение циркулирующего FGF-23. Он повышает почечную экскрецию фосфата, снижая экспрессию натрий/ P_i котранспортера NaPi типа в клетках проксимальных канальцев, тем самым предотвращая гиперфосфатемию. Постепенное снижение количества функционирующих нефронов и дефицит Klotho, корецептора FGF23, в конечном итоге подавляют фосфатурический эффект. Одновременно FGF-23 снижает активность 1-альфа-гидроксилазы, что стимулирует высвобождение ПТГ.

Электролитные расстройства

Калий

Из-за потери массы нефронов ХБП часто приводит к неадекватной почечной экскреции калия.

Гиперкалиемию определяется как уровень K^+ в сыворотке крови >5 ммоль/л для детей и подростков ($>5,5$ ммоль/л для новорожденных) и гипокалиемию $<3,5$ ммоль/л. Большинство пациентов с дискалиемией не имеют никаких симптомов, но при тяжелой гиперкалиемии могут развиваться фатальные сердечные аритмии. Гиперкалиемию обычно не возникает до тех пор, пока СКФ не станет $<10\%$ от нормы.

Возможные причины гиперкалиемии:

- недостаточное потребление энергии.
- ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики, ингибиторы кальциневрина и простагландины
- высокое потребление калия с пищей
- ацидоз

Кальций и фосфор

Точный контроль плазменного Ca^{2+} осуществляется посредством ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Гипокальциемия индуцирует повышение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, почечными канальцевыми клетками с повышением его циркуляторного уровня, что приводит к усилению кишечной абсорбции кальция. Повышение как сывороточного кальция, так и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказывают независимое подавляющее действие на синтез и секрецию ПТГ. Ионизированный кальций плазмы является основным регулятором паращитовидных желез. Гипокальциемия стимулирует высвобождение ПТГ и синтез пептида ПТГ, а при длительной персистенции может вызвать выраженную пролиферацию клеток паращитовидных желез.

Кальций может поступать при приеме препаратов кальция вместе с витамином D и его аналогами (обычно как в нативной, так и в активной форме), а также из других источников кальция, таких как диализат с высоким содержанием кальция. Основными диетическими источниками Ca для детей являются молоко, молочные продукты, грудное молоко и детские молочные смеси.

Гиперфосфатемия- превышение концентрации P сыворотки крови выше верхней границы референсных значений $>1,48$ ммоль/л

обладает множеством негативных эффектов: 1) она вызывает гиперпаратиреозидизм (независимо от плазменных уровней кальция и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышая секрецию ПТГ, 2) снижает почечный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 3) ингибирует супрессивное действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на паращитовидные железы и 4) вызывает резистентность кости к ПТГ

Для определения наиболее эффективной тактики снижения уровня фосфора следует учитывать следующее: функциональные возможности функции почек, способность экскреции P; количество P, поступающее с питанием и лекарствами; наличие БЭН; необходимость парентерального питания; выраженность метаболического ацидоза; эффективность процедур

заместительной почечной терапии и возможности интенсификации диализной терапии; концентрацию (избыток или недостаток) витамина Д; правильность приема препаратов для снижения уровня Р; тяжесть клинических проявлений ВГПТ и чувствительность костной ткани к интактному ПТГ.

Необходимо уменьшить пищевой фосфор до возрастной нормы (DRI), когда концентрация ПТГ в сыворотке крови превышает целевой диапазон для стадии ХБП, а уровень фосфата в сыворотке крови находится в пределах нормы. На фоне гипофосфатной диеты -контроль уровня фосфора в сыворотке крови не реже, чем 1 раз в 3 месяца при ХБП 3-4 стадии и ежемесячно при ХБП 5 ст. Помимо пищевого органического фосфора не следует забывать об ограничении потребления неорганического Р, содержащегося в пищевых добавках (антиоксиданты: E338-E343, E442, E450-E452, эмульгаторы: E544-E545)

Многочисленные эффекты дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, гипокальциемии и гиперфосфатемии при ХБП ведут к вторичному гиперпаратиреоидизму. Персистирующий гиперпаратиреоидизм индуцирует определенные изменения в морфологии и функции паращитовидной железы. Пролиферации паратиреоидных клеток приводит к диффузному и поликлональному, а иногда и моноклональному росту клеток, ассоциированному с образованием аденомы.

Целевое значение ПТГ, общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови в зависимости от стадии ХБП

Показатель	Рекомендации NFK-KDOQI, 2003	Рекомендации KDIGO, 2009	Национальные рекомендации 2010	Рекомендации KDIGO, 2017
Интактный ПТГ (нг/мл) СКФ: 30-59 15-29 <15мл/мин Диализ	35-70 70-110 150-300	130-585 Избегать уровня ПТГ<2N и >9N	35-70 70-110 70-130 130-300	
Фосфор (ммоль/л)	1,13-1,78	0,81-1,45 (1,55-2,4 до 3 мес)	0,81-1,45	0,81-1,45
Кальций ионизированный (ммоль/л)	2,10-2,37	2,15-2,55 (2,2-2,8 (до 3 мес)	2,1-2,55	2,15-2,55
Ca x P (ммоль ² /л ²)	<4,4 (<55 м ² /дл ²)			

Возраст	Фосфор (ммоль/л)	Кальций (ммоль/л)	Кальций-ионизированный (ммоль/л)
0-3 мес	1,55-2,39	2,05-2,73	1,1-1,48
1-5 лет	1,45-2,1	2,25-2,75	1,16-1,22
6-12 лет	1,16-1,87	2,2-2,7	1,12-1,23
13-18 лет	0,74-1,45	2,1-2,55	1,2-1,38

Витамин Д

Дефицит витамина D недавно получил новое определение: сывороточный уровень 25(OH) D3 >30 нг/мл является нормальным, а 20-30 нг/мл субнормальным; показатели ниже 20 нг/мл указывают на выраженный дефицит витамина D. Снижение 25(OH)D3 происходит за счет диетических ограничений, малоподвижного образа жизни и снижения солнечной экспозиции, что и свою очередь, приводит к мышечной слабости, болям в костях и прогрессированию ренальной остеопатии.

Нарушения метаболизма 1,25(OH)2D3 при ХБП: 25(OH)D3 конвертируется в системно активный 1,25(OH)2D3 почечным ферментом 1-альфа-гидроксилазой. Прогрессирующая потеря интактной почечной

паренхимы, низкий уровень 25(OH)D3 и повышенное высвобождение FGF-23 из кости ведут к снижению циркулирующего 1,25(OH)2D3 и последующему снижению кишечной абсорбции кальция и гипокальциемии. Уровень ПТГ плазмы в ответ на это повышается, чтобы поддержать кальциевый гомеостаз и стимулировать 1-альфа-гидроксилазу. Отсюда следует, что в присутствии гиперпаратиреозидизма даже нормальный уровень 1,25(OH)2D3 должен рассматриваться как низкий. 1,25(OH)2D3 контролирует функцию паращитовидных желез, не только модулируя уровень ионизированного кальция плазмы, но и непосредственно подавляя транскрипцию гена ПТГ. Более того, 1,25(OH)2D3 ведет к повышению чувствительности паращитовидных желез к ионизированному кальцию. В то же время, гипокальциемия ингибирует действие витамина D. 1,25(OH)2D3 регулирует пролиферацию паратиреоидных клеток, и его низкие уровни провоцируют гиперплазию паращитовидных желез.

Терапия с назначения нативного витамина D и его аналогов (эргокальциферол или колекальциферол) при ХБП 2–5D ст., когда уровни 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл.

Статус витамина D

Концентрация витамина D в сыворотке крови (Исследование уровня 25-ОН витамина D в крови) (нг/мл)	Определение	Стартовая доза витамина D
<5	Тяжелый дефицит	8000 Ед/сут - 4 нед, далее 4000 Ед/сут
<20	Дефицит	4000 Ед/сут 12 нед
20–30	Недостаточность	2000 Ед/сут 12 нед
30–100	Норма	Возможно снижение дозы
>100	Возможна токсичность	Отмена

Натрий и бикарбонат

Гипонатриемией считается показатель Na менее 120 ммоль/л

Требования к потреблению натрия (Na), воды и бикарбоната зависят от заболевания, ставшего причиной ХБП.

-с дисплазией и SACUT обычно необходима дотация Na, бикарбоната и воды. Это связано выраженностью тубулярных нарушений, приводящих к

снижению реабсорбции Na, бикарбоната и воды. Для таких детей характерна полиурия и полидипсия, они склонны к эпизодам декомпенсации с развитием гиповолемии и ОПП. При ХБП 4-5 ст., как правило, необходимо ограничение соли. Чрезмерное ограничение соли может привести к собственным рискам, таким как стимуляция ренин-ангиотензиновой оси, выработка катехоламинов и дислипидемия.

- раннего возраста, находящиеся на перитонеальном диализе (ПД) теряют чрезмерное количество натрия с мочой и диализатом и нуждаются в дотации Na.

- вследствие гломерулопатий, как правило, задерживают Na и воду, что способствует развитию АГ. Таким детям следует соблюдать диету без добавления соли.

- на фоне первичных гломерулярных заболеваний или при олигурии ограничить потребление натрия до 1500-2400 мг/сут для снижения рисков развития отеков и артериальной гипертензии при отсутствии противопоказаний, например таких как, сольтеряющие тубулоинтерстициальные нефропатии, лица с гипотензией при отсутствии сердечной недостаточности, или лица, предрасположенные к гиповолемии

Метаболический ацидоз развивается в результате усиленного катаболизма при нутритивной недостаточности и вследствие катастрофического падения почечных функций, в том числе канальцевых по реабсорбции бикарбоната и секреции ионов водорода. Ацидоз является частью симптомокомплекса уремической интоксикации и существенно ухудшает самочувствие больных, ускоряя прогрессирование болезни почек. Стимуляция дыхательного центра в стволе мозга приводит к гипервентиляции для компенсации ацидоза путем элиминации CO₂. В результате у пациентов может наблюдаться различная по степени выраженности одышка. Кроме того, у больных могут отмечаться боли в груди, тахикардия, головная боль,

спутанность сознания, слабость, боли в костях, снижение аппетита, тошнота и рвота.

Требуется коррекция метаболического ацидоза (до уровня бикарбоната в сыворотке ≥ 22 мЭкв/л) с назначением натрия гидрокарбоната** у детей, находящихся на диализе следует учесть, что источником бикарбоната могут быть также диализные растворы на основе HCO_3 или натрия лактата раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат)**.

Заместительная терапия натрия гидрокарбонатом** проводится в начальной дозе 1 ммоль/кг/сут разделенные на два-четыре приема.

Почечная остеодистрофия

Гистологические изменения губчатого и кортикального слоев кости, индуцированные гиперпаратиреоидизмом и низким уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ хорошо известны как почечная остеодистрофия. У нелеченых пациентов низкая продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вызывает остеомалацию за счет ингибирования процесса минерализации. Гистологическими признаками являются расширенные остеонидные прослойки, повышение процента трабекулярных поверхностей, покрытых остеонидной тканью, и снижение скорости формирования кости. Другими факторами, участвующими в развитии остеомалации, служат дефицит витамина D, метаболический ацидоз, гипофосфатемия, гидроокись алюминия, фтор и стронций. Вторичный гиперпаратиреоидизм характеризуется фиброзом костного мозга и повышением скорости костного метаболизма, что включает как костную резорбцию, так и костеобразование. Повышенная резорбция обусловлена увеличением числа и активности остеокластов. Также костеобразование характеризуется повышением числа остеобластов и отложением остеоида. Костеобразование и резорбция регулируются не только остеобластами и остеокластами, но и остеоцитами, имеющими первостепенное значение в костном метаболизме.

Васкулярная кальцификация (ВК). Диффузные минеральные депозиты в меди артериальной стенки (кальцификация меди) являются типичными изменениями, наблюдаемыми у взрослых и детей с ХБП. Гладкомышечные клетки сосудов обладают способностью дифференцировки в остеобластподобные клетки в процессе, стимулируемом фосфором и другими уремическими токсинами. Остеобластподобные клетки могут продуцировать протеины костного метрикса с образованием ткани, напоминающей неминерализованный остеоид. Эта ткань может подвергаться минерализации с образованием минерализованных васкулярных структур. Таким образом, васкулярная кальцификация (ВК) может рассматриваться как осложнение расстройств костного и минерального метоболизма при ХБП. Другой формой ВК меди является кальцифицирующая уремическая артериолопатия, также известная как кальцификация. Это заболевание представляет собой некротизирующее поражение кожи, обусловленное кальцификацией меди кожных и подкожных артериол.

Лечение

Фосфат-связывающие препараты (фосфат-биндеры)

Функция препаратов для лечения гиперкалиемии и гиперфосфатемии (фосфат-связывающих препаратов/биндеров) заключается в предотвращении всасывания фосфора с пищей.

В качестве первой линии фосфат-биндеров используются соли кальция. Они обладают ограниченной способностью связывать фосфат. Требуемая доза зависит от количества потребляемого фосфата и обычно составляет несколько граммов в день. Абсорбция кальция высока и может вызвать гиперкальциемию. Кальцийсодержащие фосфат-биндеры должны назначаться во время еды, иначе абсорбируется больше кальция и задерживается в кишечнике меньше фосфата. Ацетат кальция связывает больше фосфора на единицу кальция чем карбонат кальция, что позволяет использовать более высокие дозы и улучшить контроль фосфата. Однако это сопровождается большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Алюминийсодержащие фосфат-биндеры наиболее эффективны в связывании фосфата, но могут вызвать алюминиевую интоксикацию. Кратковременное назначение этих препаратов в максимальной дозе 30 мг/кг в день может быть оправдано как терапия спасения. Безусловно, продолжительность этой терапии должна быть ограничена. Севеламер гидрохлорид представляет собой гидрогель полиаллиламина, устойчивый к деградации в пищеварительной системе и поэтому не всасывающийся в ней. Лантана карбонат связывает фосфор в кишечнике более эффективно, чем карбонат кальция и севеламер. Однако, лантан частично абсорбируется и из-за этого в настоящее время не рекомендован для детей.

Лечение гиперкалиемии

Основными источниками калия для младенцев является грудное молоко или молочная смесь, для детей и подростков – молоко, картофель, овощи, крупы, фрукты, мясо. Пищевые добавки, содержащие соли калия, способствуют увеличению его потребления.

У детей ограничить потребление калия до 40-120 мг/кг/день для младенцев и детей младшего возраста и 30-40 мг/кг/день для детей старшего возраста.

При уровне калия $>6,5$ ммоль/л показано проведение диализа.

В педиатрической практике доступно 2 лекарственных средства для энтеросорбции калия: кальция полистиролсульфонат – катионообменная смола, которая высвобождает кальций в кишечнике и связывает калий; резониум А/кеоксалат (активное вещество: сульфонат полистерола натрия) (биологически активная добавка) – ионнообменная смола, высвобождающая ионы натрия и заменяющая ими ионы калия.

Кальция полистиролсульфонат используется в дозе 0,5-1 г/кг/сут. В 1 мерной ложке сорбистерита содержится 20 г порошка. Рассчитанный объем порошка размешивается в 150 мл воды. Принимать во время еды, в 3 разделенных приема в течение 24 ч.

Резониум А (кеоксалат) используется из расчета 1 г/кг/сут. Одна мерная ложка соответствует 15г порошка. Рассчитанный объем порошка размешивается в 100-150 мл жидкости. Готовый раствор принимать во время еды, до 1-4 раз/сут. При уровне калия <5 ммоль/л препараты следует отменить. При уровне калия >5 ммоль/л следует возобновить.

Если препарат нельзя давать перорально, доза может быть введена ректально, в количестве пероральной, разведенной в тех же пропорциях.

Однако особая осторожность требуется при ректальном назначении детям и новорожденным, т.к. избыточная доза или неадекватное разведение могут приводить к задержке катионообменной обменной смолы в кишечнике. Риск желудочно-кишечного кровотечения или некроза толстой кишки

подразумевает, что особое внимание должно уделяться в случаях назначения недоношенным детям или новорожденным с низкой массой тела, угрожаемых по некротическому энтерокоlitу.

Внутривенно из препаратов используется: 10% Са глюконат 10-15 мг/кг за 5-15 мин и Са хлорид 10% 10 мг/кг в/в за 5-15 мин.

Консервативное лечение гиперкалиемии

Препарат	Доза	Действие	
		начало	длительность
10% раствор кальция глюконата**	0,5-1 мл/кг в/в, в течение 5-10 мин, 3-4 раза в сутки	5-10 минут	До 2 часов

8,4% раствор натрия гидрокарбоната**	1-2 мл/1 кг развести в 10% растворе глюкозы в соотношении 1:2 в/в, в течение 10-20 мин	30 минут	1-2 часа
20% раствор декстрозы** с инсулином растворимым (человеческим генно-инженерным)**	2 мл/кг (0,5 г/кг) в/в, капельно в течение 30 минут с добавлением 0,1 Ед/кг инсулина (1 Ед инсулина на 4 кг глюкозы)	60 минут	5-6 часов
Кальция полистиролсульфонат (Катионообменная смола)	0,5-1 г/кг/сут, размешанные ~ в 150 мл жидкости, принимать во время еды, 3 раза/сут	Калий <5 ммоль/л энтеросорбцию калия отменить Калий >5 ммоль/л энтеросорбцию калия возобновить	
Резонум А/кеоксалат (активное вещество: сульфат полистерола натрия)(биологически активная добавка) (Ионообменная смола)	1 г/кг/сут, размешанные ~ в 100-150 мл жидкости, принимать во время еды, 1-4 раза/сут		

Коррекция гипонатриемии

Необходимо постепенное повышение данного показателя 10% NaCl 5-8 мг/кг в течение 2-3 часов.

Формула, по которой можно точно рассчитать нормативный показатель для определённого пациента:

$$\text{Na ммоль} = [\text{Na жел.} - \text{факт Na}] \times 0,8 \times \text{вес}$$

Терапия витамином D и его аналогами разделена на 2 этапа: 1-й - интенсивное восстановление концентрации витамина D (продолжительность до 3 месяцев под контролем 25(OH)D); 2-й - поддерживающая фаза.

Дозы колекальциферола 800-1000 ЕД/кг в неделю в течение 12 недель позволяют эффективно корректировать уровень 25(OH)D и приводят к снижению иПТГ

Для коррекции ВГПТ при недостаточности (20-29 нг/мл) и дефиците (<20 нг/мл) витамина D необходимо достижение концентрации 30-50 нг/мл. Лечение колекальциферолом** следует прекратить, если концентрация 25(OH)D в сыворотке превышает >50 нг/мл и/или когда уровень общего кальция в сыворотке превышает 10,5 мг/дл (2,62 ммоль/л).

Пациентам с ХБП 3-5D стадии с уровнем иПТГ выше целевых значений и нормальной концентрацией 25(OH)D и при отсутствии противопоказаний с целью коррекции ВГПТ назначить базовую терапию активными метаболитами витамина D и его аналогами (альфакальцидолом**, #кальцитриолом** (детям с массой тела <10 кг – 0,05 мкг через день, с массой тела 10-20 кг – 0,1 - 0,15 мкг ежедневно, с массой тела >20 кг – 0,25 мкг ежедневно [129])

После начала терапии уровни кальция и фосфора в сыворотке следует измерять не реже одного раза в месяц (первые 3 месяца), далее - не реже одного раза в три месяца.

Кальцитриол и 1-альфа гидроксивитамин D наиболее часто используются у детей для компенсации сниженной активности 1-α-гидроксилазы и предотвращения и контроля вторичного гиперпаратиреозидизма. Европейские рекомендации по приему от 5 до нг/кг в день не основаны на твердых доказательствах. Действительно, нет подтверждения, что кальцитриол должен дозироваться в соответствии с массой тела. Для избежания гиперкальциемии представляется обоснованной низкая доза кальцитриола (125 нг в день или через день). В случае нарастающего гиперпаратиреозидизма могут быть использованы более высокие дозы под контролем сывороточного кальция и фосфата. Кальцитриол

усиливает кишечную абсорбцию не только кальция, но и фосфата. Для того чтобы снизить кишечную абсорбцию кальция и фосфата, сохранив потенциал в отношении подавления ПТГ, были разработаны синтетические аналоги витамина D: 22-оксикальцитриол, 19-нор-1,25-дигидроксивитамин D₂ (парикальцитриол) и 1-α-гидроксивитамин D₂ (доксеркальциферол).

Витамины

Пациентам с ХБП 2-5D стадии прием тиамин в дозе 0,2-1 мг/сут. в зависимости от возраста с целью коррекции его дефицита.

Рекомендуется у пациентов с ХБП 2-5D стадии прием пиридоксина (В₆) в дозе 5 - 25 мг/сут в течение 3 недель (подросткам 10-20 мг/сут), далее – 2,5-5 мг/сут [175] с целью коррекции его дефицита.

Также дотация фолиевой кислоты в дозе 2,5-5 мг/сут с целью коррекции ее дефицита.

Коррекция метаболического ацидоза (до уровня бикарбоната в сыворотке ≥ 22 мЭкв/л) с назначением натрия гидрокарбоната в начальной дозе 1 ммоль/кг/сут разделенные на два-четыре приема. У детей, находящихся на диализе следует учесть, что источником бикарбоната могут быть также диализные растворы на основе HCO_3 или натрия лактата раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат)**.

Кальцимиметики

Кальцимиметики представляют собой новый класс препаратов, связывающихся с кальцийчувствительными рецепторами паращитовидных желез, повышая их чувствительность к ионизированному кальцию и за счет этого вызывая снижение плазменных уровней ПТГ почти на 80%. Этот эффект в большой степени независим от базальных уровней ПТГ и фосфата, что позволяет контролировать функцию паращитовидной железы даже у пациентов с рефрактерным к другим воздействиям гиперпаратиреозом. Единственным одобренным на сегодняшний день кальцимиметиком является синакальцет. Синакальцет также снижает сывороточные уровни кальция и

фосфата, вероятно за счет усиления депозиции минералов в костной ткани. В настоящее время изучается, способны ли кальцимиметики оказывать влияние на такие конечные точки наблюдений, как костная и сердечнососудистая заболеваемость. Основными побочными эффектами этих препаратов являются тошнота, рвота и гипокальциемии. Используемые у детей дозы варьируют от 0,25 до 1,50 мг/кг в день. До сих пор не наблюдалось негативных воздействий препарата на рост.

Паратироидэктомия

Несмотря на интенсивное лечение витамином D и фосфат-биндерами, некоторые дети с ХБП могут развить рефрактерный гиперпаратиреозидизм, особенно когда почечная трансплантация не может быть выполнена в течение длительного времени. Неотложными показаниями к паратироидэктомии являются переицирующая и рецидивирующая гиперкальциемия и прогрессирующая внекостная кальцификация.

До сих пор неизвестно, снижает ли адекватное лечение 25(ОН) D3 и/или кальцимиметиками необходимость пара тироидэктомии. Тотальная паратироидэктомия с аутоотрансплантацией (фрагментов ткани железы в подкожный слой передней брюшной стенки предпочтительней субтотальной паратироидэктомии, поскольку оставленные на месте части железы имеют тенденцию к повторному росту, в то время как аутоотрансплантат более доступен для диагностических и лечебных целей. Тотальная паратироидэктомия без аутоотрансплантации может привести к трудностям в контроле кальциевого гомеостаза, а особенно после трансплантации почки. В качестве альтернативной хирургической тактики была предложена абляция ткани паращитовидной железы этанолом, но подобный опыт в педиатрии отсутствует. Послеоперационный уровень ионизированного кальция сыворотки требует тщательного мониторинга из-за возможности развития синдрома «голодной кости». За счет быстрого снижения ПТГ резко возрастает захват кальция костями скелета. Большинству детей в период

нескольких часов после операции требуются инфузии препаратов кальция. Они могут быть начаты со скоростью 0,05 ммоль/кг/ч (2 мг/кг/ч) элементарного кальция, но должны постоянно корректироваться согласно изменениями уровня ионизированного кальция сыворотки. Инфузии кальция могут оказаться необходимыми в течение нескольких дней с последующим пероральным назначением кальция в течение многих недель. В дополнение к этому пациенты должны получать высокие дозы кальцитриола (до 2 мкг в день) и получать диализ с высоким содержанием кальция в диализирующем растворе.

Диагностика

-контроль сывороточного уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ у всех детей с ХБП, начиная со 2 стадии, для диагностики МХН-ХБП, оценки в динамике и контроля лечения.

У пациентов с ХБП С3а – С3b ст. необходим мониторинг сывороточного кальция и неорганического фосфора каждые 6–12 месяцев; а для ПТГ на основе исходного уровня и прогрессирования ХБП.

При ХБП С4 ст. оценивать уровень сывороточного кальция и неорганического фосфора каждые 3–6 месяцев, для ПТГ каждые 6–12 месяцев. При ХБП С5 ст. (включая С5D) мониторинг уровень сывороточного кальция и неорганического фосфора каждые 1–3 месяца; для ПТГ каждые 3–6 месяцев. При ХБП С4 – С5D ст. оценивать активность щелочной фосфатазы каждые 12 месяцев или чаще при повышенном уровне ПТГ для оценки в динамике МХН-ХБП и контроля лечения.

Пациентам с ХБП С3а – С5D ст. определять уровень 25 (ОН) D (Исследование уровня 25-ОН витамина D в крови) с целью обнаружения недостаточности/дефицита витамина D, с повторным тестированием показателя на основе исходных значений и терапевтических вмешательств.

-Измерение уровня гормонов щитовидной железы, включая сывороточный ТТГ и свободный Т3), а также сывороточный уровень ИФР-1 до начала терапии Соматропином (рекомбинантный гормон роста рГР)

-проведение тестирования минеральной плотности кости (МПК) (рентгеноденситометрии) для оценки риска перелома, если результат повлияет на решение о лечении

Своевременная диагностика костной патологии при МХН-ХБП у детей имеет очень важное значение. Выявление структурных изменений костной ткани до развития эпифизеолиза/перелома и проведение коррекции терапии – важная задача для нефролога и ортопеда-специалиста в области метаболической болезни кости.

Заключение

Ключевым фактором формирования и прогрессирования МКН-ХБП является развитие нефросклероза за счет снижения количества функционирующих нефронов. Результат этих изменений: снижение экскреции фосфора с мочой, повышение уровня фосфатемии и повышение продукции фактора роста фибробластов 23 (FGF23); снижение синтеза активной формы витамина D (кальцитриола), снижение концентрации кальция крови, повышение паратиреоидного гормона (ПТГ). Повышение уровня фосфора и снижение кальция крови – ключевые пусковые факторы изменения гомеостаза костной ткани при ХБП. Паратиреоидный гормон является центральным и ведущим в механизме регуляции уровня кальция в организме: Длительная гиперфункция паращитовидной железы приводит к ее гипертрофии и гиперплазии с формированием аденомы. Непрерывная стимуляция костного обмена на фоне гиперпаратиреоза ведет к нарушению моделирования структуры кости, нарушению ее прочности с последующим формированием деформаций и переломов. Помимо патологических изменений костной ткани при вторичном нефрогенном гиперпаратиреозе развивается такое патологическое состояние, как кальцификация сосудистых стенок, структур миокарда и различных мягкотканых структур. Специфические аспекты костного метаболизма у детей включают не только непрерывное костное ремоделирование, сочетающее процессы остеобластические и резорбтивные, но и непрерывный высокодинамичный процесс продольного роста скелета до закрытия ростовой пластинки, что существенно усложняет понимание минерального и костного гомеостаза у ребенка с ХБП. Нарушение роста ребенка – одно из основных проявлений МКН-ХБП. При этом достижение нормального конечного роста является серьезной проблемой для каждого пациента с ХБП.

Литература

- 1) Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек у детей. Союз педиатров России, творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. 2022г.
- 2) Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова «Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва 2019
- 3) Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г. Костная патология при хронической болезни почек // Остеопороз и остеопатии. — 2022.
- 4) «Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease» Tilman B. Drüeke Kenneth R Feingold 1, Bradley Anawalt In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021 Oct 18.
- 5) Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) in children, Katherine Wesseling-Perry 1, Isidro B Salusky, 2019
- 6) Pediatric Mineral and Bone Disorder of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease, Kirsten Kusumi 1, Robin Kremsdorf 2, Aadil Kakajiwal 3, John D Mahan 4, 2022
- 7) Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Apr;22(2):98-103. doi:
- 8) Isakova T, Cai X, Lee J, et al; CRIC Study Investigators. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2020 Feb