

© М.М.Волков, И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, 2010
УДК 546.18+546.41]-008.9-08

М.М. Волков¹, И.Г. Каюков^{2,3}, А.В. Смирнов^{1,2}

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

М.М. Volkov, I.G. Kayukov, A.V. Smirnov

PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND ITS REGULATION

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²научно-исследовательский институт нефрологии, ³кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И. П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Рассмотрены вопросы обмена кальция и фосфора в организме, включая его гормональную регуляцию, а также этиология, симптомы, диагностика и лечение гиперкальциемии, гипокальциемии, гипофосфатемии и гиперфосфатемии.

Ключевые слова: кальций, фосфат, паратгормон, витамин D, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперфосфатемия.

ABSTRACT

The resolved the questions of exchange of calcium and phosphorus in the body, including its hormonal regulation, as well as the etiology, symptoms, diagnosis and treatment of hypercalcemia, hypocalcemia, hypophosphatemia and hyperphosphatemia.

Key words: calcium, phosphate, parathyroid hormone, vitamin D, hypocalcemia, hypercalcemia, hypophosphatemia, hyperphosphatemia.

Обмен кальция и фосфата в организме

В организме взрослого человека содержится в среднем около 1–2 кг кальция (Ca), который находится в основном в костях (99%) в форме гидроксиапатита: $3[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]\text{Ca}(\text{OH})_2$. Из оставшейся незначительной части, содержащейся во внеклеточной жидкости (ВКЖ), 60% представлено несвязанным с белком ультрафильтруемым Ca (способным проходить через клеточные мембраны), в свою очередь, состоящим из ионизированного (50%) и комплексированного Ca, связанного с такими анионами, как цитрат, фосфат, сульфат и бикарбонат (10%). Оставшиеся 40% Ca ВКЖ находятся в соединении с белками (преимущественно альбумином). Только концентрация ионизированного Ca является физиологически активной и регулируемой. Кальций костной ткани непрерывно обменивается с Ca внеклеточной жидкости. Суммарный обмен данного элемента между этими депо достигает 5–12 ммоль/сут.

При обычной диете поступает 800–1200 мг Ca, из которых примерно 200 мг всасываются в кишечнике. В равновесном состоянии суммарная кишечная абсорбция Ca соответствует почечной экскреции. В результате из ежедневно фильтруемого в почках 10 800 мг Ca реабсорбируется 10 600 (98%) [1]. Реабсорбция кальция в прокси-

мальных канальцах составляет 60–70% профильтрованного Ca, в толстом восходящем отделе петли Генле – 20–25%, в дистальном извитом канальце – 5–10%, в собирательных трубках – 0,5–1%. В клетку кальций поступает, по-видимому, через кальциевые каналы, а из клеток удаляется $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}$ -котранспортером или Ca^{2+} помпой [2].

Основная часть фосфата (P), как и Ca, находится в скелете (80%), и только около 10% – в скелетной мускулатуре и внутренних органах. Лишь незначительная фракция P является неорганической и может быть использована для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ).

Около 2/3 общего P сыворотки представлено органическими соединениями (фосфолипидами) и 1/3 – неорганическим P. В лаборатории определяют только неорганический P сыворотки крови (норма 0,89–1,44 ммоль/л). Около 85% его циркулирует в несвязанном состоянии: в виде HPO_4^{2-} или $\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$ [1], причем соотношение этих ионов зависит от pH внеклеточной жидкости. Оставшиеся 10% P сыворотки связаны с белком и 15% – находятся в комплексной связи с кальцием или магнием.

В среднем за сутки с пищей поступает 800–1400 мг P, 80% из которого всасывается в тонкой кишке. В основном P всасывается пассивно, но есть и активный компонент, регулируемый кальцитриолом (рис. 1). В почках 80% профильтрованного P реабсорбируется в проксимальных канальцах, 10% – всасывается в дистальных канальцах и

Волков М.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-91-94, E-mail: vmm58@mail.ru

только 10% – экскретируется с мочой [2]. Реабсорбция Р носит насыщаемый характер, пока не исчерпывается мощность транспортной системы, характеризуемой максимальной реабсорбцией Р. Излишек профильтрованного Р, превышающий эту величину, экскретируется с мочой, а при значениях ниже порогового выведение фосфата снижается. Поступление Р в клетку проксимального канальца осуществляется посредством Na-Р-котранспортеров I и II типов, в значительной степени совпадающих по строению, основная функция которых по реабсорбции фосфата принадлежит Na-Р II типа. Na-Р-котранспортер II типа способен переносить через апикальную мембрану канальцевых клеток как моно-, так и дивалентные фосфаты. ПТГ и потребление Р регулируют активность Na-Р котранспортера II типа. ПТГ ингибирует активность котранспортера, уменьшая число его молекул на апикальной мембране за счет их перехода в субапикальное пространство [2]. Концентрацию Р сыворотки крови регулируют гормоны: ПТГ, КТ и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) (рис.2). Почечная экскреция Р является основным регулятором его содержания в сыворотке крови.

Гормональная регуляция Са-Р обмена

Основными гормонами, регулирующими Са-Р обмен являются ПТГ, КТ и кальцитонин. Значимость последнего у людей в отличие от животных не установлена, так как он не оказывает существенного влияния на регуляцию кальциевого гомеостаза. Недавно обнаружены новые гормоны: ФРФ23 и клото.

ПТГ представляет собой линейный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков молекулярной массой около 9500 Да. Он продуцируется главными клетками паращитовидных желез (ПЩЖ). Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови является основным модулятором секреции ПТГ. Стимуляция кальций-чувствительных рецепторов (КЧР) ПЩЖ через каскад реакций приводит в конечном итоге к подавлению секреции ПТГ. Дополнительным стимулом увели-

чения секреции ПТГ является гиперфосфатемия. ПТГ оказывает следующие физиологические эффекты: стимулирует резорбцию кальция из костной ткани, реабсорбцию кальция в почечных канальцах, гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках, экскрецию фосфата почками. ПЩЖ быстро реагируют (в течение минут) на изменения концентрации Ca^{2+} сыворотки крови. Обратная сигмоидальная зависимость существует между концентрацией Ca^{2+} во ВКЖ и секрецией ПТГ, причем базальная секреция этого гормона присутствует даже при высокой концентрации Са плазмы. Запасов ПТГ в ПЩЖ достаточно для поддержания базальной секреции в течение 6 ч и стимулированной в течение 2 ч.

$1,25(\text{OH})_2$ витамин D, кальцитриол (КТ) или D-гормон. С биологической точки зрения, КТ является полноценным стероидным гормоном, так как синтезируется в организме и обладает высокоспецифичным рецептором витамина D (РВД). Большая часть витамина D (ВД) (90–95%) образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, меньшая часть поступает с животной (витамин D_3) или растительной (D_2) пищей (рис.1). Запасы ВД сохраняются в основном в печени с периодом полураспада примерно 14 дней. При всасывании большого количества ВД его избыток сохраняется в основном в жировой ткани. Далее витамин D (D_3 и D_2) в ассоциации с витамин D-связывающим белком переносится в печень, где гидроксилируется с образованием $25(\text{OH})\text{D}$ или кальцидиола (КД), который в дальнейшем претерпевает 1α -гидроксилирование в почечных канальцах, превращаясь в активную форму витамина D –



Рис.1 Образование и основные эффекты витамина D.

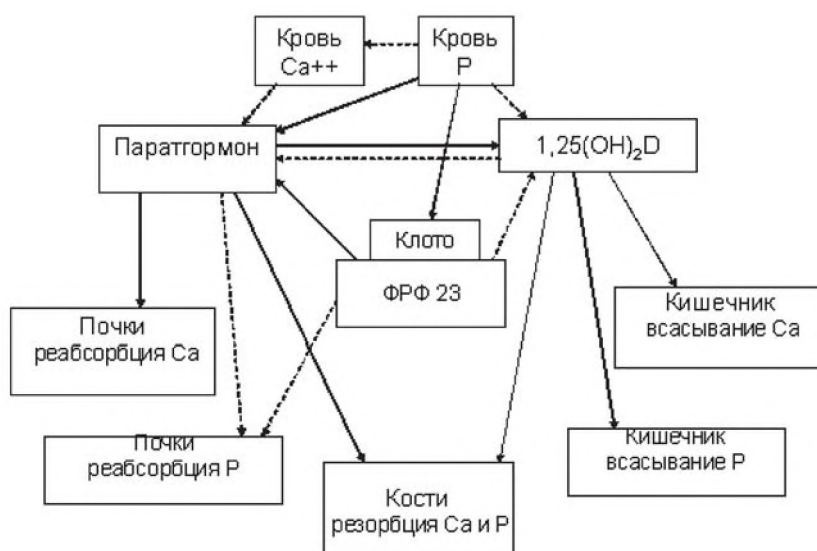


Рис. 2. Схема регуляции фосфорно-кальциевого баланса (показаны основные эффекты гормонов). Са – кальций, Р – фосфат, ФРФ 23 – фактор роста фибробластов 23, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – кальцитриол или D-гормон. Стрелки со сплошной линией – стимулирующий эффект, со штриховой – тормозящий.

кальцитриол (КТ) или D-гормон, который действует через РВД. Основные эффекты D-гормона заключаются в повышении всасывания Са и фосфата Р в тонкой кишке. Значительно более слабое влияние он оказывает на почки, приводящее к усилению реабсорбции Са и Р. Кроме того, D-гормон тормозит секрецию ПТГ. Он также способствует минерализации костей и резорбции из них Са. Следует отметить, что КД играет не менее важную роль, чем КТ, так как многие ткани обладают собственной 1α -гидроксилазной активностью и способны превращать КД в КТ для собственных потребностей (аутокринная функция ВД).

ФРФ 23 представляет собой протеин с молекулярной массой 30 кДа, который расщепляется энзимом проконвертазного типа на 2 меньших фрагмента: 18 кДа (амино-фрагмент) и 12 кДа (карбокси-фрагмент) [3] и имеет собственный рецептор. Для реализации эффектов ФРФ23 на органы необходим белок клото [4], представляющий собой β -глюкозидазу, которая присоединяется к рецептору ФРФ 23 и С-терминалу этого гормона, тем самым конвертируя канонические рецепторы ФРФ 23 в специфические [4]. Белок клото является трансмембранным протеином, который помимо других эффектов, обеспечивает в определенной мере чувствительность организма к инсулину и замедляет процесс старения в опытах на животных. Открытый еще в 1997 г., ген клото свое название получил в честь одной из трех древнегреческих мойр – богинь судьбы (Лахесис назначает жизненный жребий, Клото прядет нить жизни, а Атропос обрывает жизненную нить). ФРФ23 оказывает фос-

фатурический эффект, стимулирует секрецию ПТГ и тормозит 1α -гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза КТ и его уровня в сыворотке крови [4, 5].

Кальцитонин оказывает значительно меньшее влияние на Са-Р обмен. Этот пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, секретируется С-клетками щитовидных желез. Стимулом для увеличения секреции является повышение концентрации Ca^{2+} в плазме крови. Гормон обладает гипокальциемическим действием за счет подавления активности и формирования остеокластов (уменьшения костной резорбции), а также, возможно, за счет снижения реабсорбции Са и Р в почках и уменьшения абсорбции Са в кишечнике.

Общая схема регуляции Р-Са обмена показана на рис. 2.

Основные гормоны, участвующие в регуляции Са-Р баланса: ПТГ, D-гормон и ФРФ 23.

ПТГ увеличивает реабсорбцию Са и снижает реабсорбцию Р в почках, повышает обмен в костях, вызывая резорбцию Са и Р, стимулирует синтез КТ. Секрецию ПТГ стимулирует низкий уровень Ca^{2+} сыворотки крови за счет воздействия на КЧР. Высокий уровень Р сыворотки также способствует повышению уровня ПТГ. КТ, воздействуя на РВД ПЩЖ, тормозит образование и секрецию ПТГ.

Синтез КТ стимулируют низкий уровень Р сыворотки и высокая концентрация ПТГ. D-гормон повышает абсорбцию Са и Р в кишечнике; несколько увеличивает реабсорбцию этих веществ в почечных канальцах, а также тормозит секрецию ПТГ, воздействуя на РВД ПЩЖ.

ФРФ 23 – фосфатурический гормон, синтезируемый в костях, снижает реабсорбцию фосфата в почечных канальцах, что ведет к падению уровня Р плазмы. Этот гормон также подавляет секрецию ПТГ и снижает синтез КТ, являясь его прямым антагонистом.

Белок Клото синтезируется в почках и необходим для реализации эффектов ФРФ23.

Кальцитонин (не указан на схеме) – несколько снижает Са сыворотки крови за счет торможения реабсорбции кальция в почках и кишечнике, снижения резорбции Са и Р из костей.

Ионизированный Са плазмы регулируется сложным и координированным воздействием ПТГ, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на кишечник, кости и почки [1]. Клет-

ки ПЩЖ реагируют на концентрацию Ca^{2+} крови посредством КЧР. Высокая концентрация Ca^{2+} во ВКЖ стимулирует эти рецепторы и активирует клеточные механизмы, что, в конечном итоге, приводит к торможению выделения ПТГ. Низкая концентрация Ca^{++} во ВКЖ стимулирует КЧР и секрецию ПТГ и вызывает гиперплазию ПЩЖ. В костях ПТГ в присутствии пермиссивного количества КТ способствует резорбции Са за счет повышения активности остеокластов. В кишечнике ПТГ повышает реабсорбцию Са и Р посредством повышения продукции КТ. Главными стимуляторами 1α -гидроксилазы являются высокий уровень в сыворотке ПТГ и гипофосфатемия. КТ обеспечивает поступления Са и Р для образования костей и предупреждения симптоматической гипокальциемии и гипофосфатемии. В кишечнике и почках этот гормон повышает образование Са-связывающих протеинов (кальбидинов), способствующих трансмембранному транспорту Са. В костях КТ потенцирует эффекты ПТГ, стимулирует резорбцию кости остеокластами и индуцирует дифференциацию моноцитов в остеокласты. В ПЩЖ КТ связывается с рецептором витамина D, что приводит к торможению продукции ПТГ.

Поддержание оптимального уровня Р сыворотки обеспечивается взаимодействием гормонов, как снижающих уровень Р крови вследствие фосфатурического эффекта (ПТГ и ФРФ23), так и повышающих Р за счет увеличения его абсорбции в кишечнике (КТ) и его резорбции из костей (ПТГ, КТ). ПТГ прямо влияет на кости, стимулируя остеокласты и резорбцию Р и косвенно повышает всасывание Р в тонкой кишке посредством стимуляции продукции КТ. Влияние ПТГ на почечные каналцы приводит к снижению реабсорбции Р и повышенной его экскреции за счет уменьшения количества Na-Р котранспортеров в люминальных мембранах почечных каналцев. В целом повышения секреция ПТГ приводит к снижению уровня Р сыворотки. Основная роль КТ — повысить доступность Са и Р для образования новой кости и предупредить развитие гипокальциемии и гипофосфатемии. Этот гормон повышает всасывание Р в кишечнике и увеличивает его концентрацию в сыворотке. Гипофосфатемия способствует образованию Na-Р котранспортеров в почечных каналцах и росту величины реабсорбции Р. ФРФ23, как и ПТГ, обладает мощным фосфатурическим эффектом, действуя посредством стимуляции собственных рецепторов, для нормальной функции которых нужен кофактор — белок клото, синтезируемый в почках. Снижение Р под влиянием ФРФ 23 достигается подавлением реабсорбции Р в почечных

каналцах, а также за счет стимуляции секреции ПТГ и подавления синтеза КТ в почечных каналцах.

Нарушения Са-Р баланса проявляются изменением уровней Са, Р сыворотки крови, изменением содержания гормонов сыворотки крови (ПТГ, КТ, КД), развитием костной патологии и эктопической кальцификации сосудов и мягких тканей. Далее будут рассмотрены этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика и лечения изменений содержания Са и Р сыворотки крови (гиперкальциемии, гипокальциемии, гиперфосфатемии и гипофосфатемии).

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия подразделяется на незначительную — с уровнем Са крови 2,66–3,0 ммоль/л, умеренную — от 3,1 до 3,5 ммоль/л и тяжелую — выше 3,5 ммоль/л

Этиология. В основе гиперкальциемии лежат 3 основных патофизиологических механизма: повышение абсорбции Са в ЖКТ, снижение почечной экскреции Са и повышение резорбции Са из костей [1]. Гиперкальциемия вызывает подавление секреции антидиуретического гормона, усиление эффекта диуретиков, что может приводить к уменьшению объема ВКЖ и к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Основная патология, сопровождающаяся гиперкальциемией, рассмотрена ниже.

1. Повышенная абсорбция Са в ЖКТ наблюдается при молочно-щелочном синдроме, интоксикации ВД и гранулематозных заболеваниях. Молочно-щелочной синдром развивается при избыточном потреблении Са и щелочей, в прошлом — молока и бикарбоната натрия соответственно. В настоящее время этот синдром наиболее часто встречается у пожилых женщин, принимающих избыточное количество карбоната или цитрата Са для лечения остеопороза. У пациентов имеет место триада симптомов: гиперкальциемия, алкалоз и почечная недостаточность [6]. Лечение гиперкальциемии у этих пациентов часто осложняется гипокальциемией из-за избыточного подавления секреции ПТГ. Без почечной недостаточности значительное поступление Са не приводит к гиперкальциемии. При снижении СКФ гиперкальциемия встречается нечасто и только у пациентов, получающих лечения препаратами Са и витамином D.

Интоксикация витамином D также приводит к гиперкальциемии, так как Са усиленно всасывается в тонкой кишке.

При гранулематозных болезнях, таких как сар-

коидоз, а также при лимфомах может наблюдаться повышение уровня кальция крови. Активированные макрофаги продуцируют КТ, который способствует усиленному всасыванию поступающего с пищей Са. Гиперкальциурия встречается чаще, чем гиперкальциемия.

2. Усиленная абсорбция Са из костей наблюдается при первичном, вторичном гиперпаратиреозе, злокачественных опухолях, тиреотоксикозе, болезни Педжета, интоксикации витамином А.

Первичный гиперпаратиреоз является наиболее частой причиной гиперкальциемии, он встречается с частотой 1 случай на 10 000 человек в общей популяции. Это состояние в 80% случаев вызвано солитарной аденомой ПЩЖ. У остальных пациентов выявляется диффузная гиперплазия или множественные аденомы. Примерно у половины в последней группе имеет место наследственный синдром: множественная эндокринная гиперплазия (МЭН) I типа, ассоциированная с аденомой гипофиза и островковых клеток поджелудочной железы или МЭН II типа, ассоциированная с медулярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой. Множественные аденомы встречаются нечасто, а карцинома ПЩЖ составляет менее 1%. Гиперкальциемия у этих пациентов обусловлена повышенной резорбцией Са из костей, увеличенной абсорбцией Са в тонкой кишке за счет более значительного образования КТ и повышенной реабсорбцией Са в дистальных почечных канальцах. При первичном гиперпаратиреозе гиперкальциемия выражена незначительно при отсутствии симптоматики и обычно выявляется у амбулаторных пациентов при рутинных биохимических исследованиях. Обычно пациенты заболевают в возрасте 40–60 лет, причем женщины в 2–3 раза чаще мужчин, 2/3 составляют женщины в постменопаузальном периоде.

Вторичный гиперпаратиреоз приводит к гиперкальциемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии обычно после трансплантации почки, когда нормализуются уровни Р крови, ВД, улучшается функция почек, но секреция ПТГ остается высокой вследствие увеличенной массы ПЩЖ. У большинства пациентов гиперкальциемия разрешается в течение первого года после трансплантации.

Злокачественные опухоли являются 2-й по частоте причиной гиперкальциемии. Несколько механизмов ответственны за это состояние: избыточная продукция ПТГ-подобного пептида (ПТГ-ПП) [7], избыточная резорбция кости вокруг опухолевой инфильтрации и избыточная продукция КТ (например при лимфомах). Наиболее часто это состо-

яние наблюдается у пациентов с плоскоклеточным раком легких, раком молочной железы, миеломной болезнью, раком почки. Гиперкальциемия у пациентов с онкологическими заболеваниями называется опухолевой гиперкальциемией [8]. Она обычно тяжелая, с уровнем Са сыворотки крови более 3,5 ммоль/л, и у пациентов имеются явные симптомы опухоли. ПТГ-ПП не выявляется с помощью стандартных методов определения ПТГ, но есть специальные наборы для его определения. Гиперкальциемия наблюдается у пациентов с запущенным раком, причем средняя выживаемость на момент выявления гиперкальциемии составляет всего около трех месяцев.

Миеломная болезнь сопровождается гиперкальциемией и локализованными остеолитическими очагами в скелете. Приблизительно у 30% пациентов с миеломой в течение болезни развивается гиперкальциемия. Очаги деструкции обусловлены остеокластической резорбцией костей без признаков образования новой кости в отличие от метастатического поражения при раке молочной железы и простаты.

При тиреотоксикозе у 10–20% пациентов может наблюдаться гиперкальциемия в результате ускоренного ремоделирования костей. Иммобилизация и болезнь Педжета также могут вызывать гиперкальциемия. Редкие причины гиперкальциемии: при лечении препаратами лития (легкая гиперкальциемия за счет взаимодействия препарата с КЧР), при использовании тиазидовых диуретиков (необходимо заподозрить скрытый первичный гиперпаратиреоз), при феохромоцитоме, первичной недостаточности надпочечников и при редком генетическом заболевании – семейной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ). Это аутосомно-доминантное заболевание обусловлено мутацией КЧР с пониженной их чувствительностью к Са сыворотки крови. В результате наблюдаются незначительная гиперкальциемия с раннего возраста и гиперкальциурия при нормальном или слегка повышенном уровне ПТГ без клиники гиперкальциемии. Об этом редком заболевании следует помнить и проводить дифференциальную диагностику с первичным гиперпаратиреозом, чтобы избежать неоправданного оперативного лечения.

Симптомы гиперкальциемии отмечаются при значительном повышении Са крови и представлены проявлениями со стороны нервной системы (от легкого изменения ментального статуса до комы, мышечной слабостью, миопатиями). Со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться желудочковые аритмии, полная атриовентрикулярная блокада, артериальная гипертензия, разви-

тие интоксикации сердечными гликозидами, укорочение интервала Q–T на ЭКГ. Расстройства желудочно-кишечного тракта выражаются в запорах, анорексии, тошноте и рвоте. Боли в животе могут быть результатом вызванной гиперкальциемией пептической язвы или панкреатита. Гиперкальциемия может приводить к нарушению концентрационной способности почек, к полиурии, вторичной полидипсии, что обуславливает уменьшение объема ВКЖ, снижение СКФ вследствие острого повреждения почек или хронической почечной недостаточности. Могут также развиваться нефролитиаз и нефрокальциноз.

Диагноз. Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз [9] и злокачественные новообразования, составляющие в сумме 90% случаев. Вначале следует определить содержание Са, Р, креатинина, хлорида, бикарбоната сыворотки крови и суточную экскрецию Са с мочой. Высокий уровень хлорида крови и низкая концентрация Р в соотношении более 33/1 (в мг/дл) позволяют склониться в пользу первичного гиперпаратиреоза, так как высокий ПТГ крови подавляет канальцевую реабсорбцию Р. Низкая концентрация хлорида, высокий уровень бикарбоната сыворотки, повышение уровня креатинина сыворотки предполагают молочно-щелочной синдром. Наличие моноклонального градиента белков сыворотки помогает в диагностике миеломной болезни или болезни легких цепей. Низкий уровень Р сыворотки наблюдается при первичном гиперпаратиреозе и СГГ. Суточная экскреция Са снижена при молочно-щелочном синдроме, первичном гиперпаратиреозе, использовании тиазидовых диуретиков и СГГ.

Общее правило состоит в том, что первичный гиперпаратиреоз наблюдается у асимптоматических амбулаторных пациентов при уровне Са крови не более 2,75 ммоль/л, в то время как при злокачественных процессах имеются симптомы гиперкальциемии с острым началом и концентрацией Са сыворотки более 3,5 ммоль/л.

Исследование интактного ПТГ проводится после описанного выше начального обследования. Наиболее частой причиной повышения уровня ПТГ является первичный гиперпаратиреоз, хотя его повышение возможно при лечении литием и СГГ. Иногда при первичном гиперпаратиреозе концентрация ПТГ будет в нормальных пределах относительно уровня повышения Са крови.

При отсутствии данных за онкологическое заболевание и при нормальном уровне ПТГ надо исключить интоксикацию ВД или гранулематозное заболевание, что требует определения concentra-

ций кальцидиола и кальцитриола плазмы. Повышение уровня первого наблюдается при интоксикации витамином D. Повышение концентрации КТ крови бывает при передозировке этого препарата, гранулематозной болезни, лимфоме и при первичном гиперпаратиреозе.

При повышении концентрации КТ без явной причины для выявления гранулематозного заболевания может быть использован тест с гидрокортизоном. Если после назначения 40 мг этого препарата каждые 8 ч в течение 10 дней гиперкальциемия разрешится, то она является признаком гранулематозного заболевания.

Лечение гиперкальциемии зависит от ее выраженности и направлено на повышение экскреции Са с мочой, торможение резорбции Са из костей и снижение интестинального всасывания Са.

1. Повышение экскреции Са с мочой достигается путем увеличения объема ВКЖ с последующим назначением диуретиков. Реабсорбция Са в проксимальных почечных канальцах является пассивным процессом, идущим параллельно с реабсорбцией натрия. Уменьшение объема ВКЖ за счет подавления секреции антидиуретического гормона приводит к повышению реабсорбции натрия и соответственно Са. Пациенты с гиперкальциемией часто имеют сниженный объем ВКЖ. Гиперкальциемия подавляет реабсорбцию натрия в толстом восходящем отделе петли Генле путем активации КЧР и также препятствует действию антидиуретического гормона. При снижении СКФ могут потребоваться высокие дозы петлевых диуретиков. При резком снижении почечной функции может быть необходим гемодиализ. В случае умеренной гиперкальциемии достаточно проведения регидратации с введением 2–4 л 0,9% NaCl и последующего применения петлевых диуретиков (20–160 мг внутривенно каждые 8 ч).

2. Препараты, снижающие резорбцию костей, часто необходимы при умеренной или тяжелой гиперкальциемии. В острой ситуации обычно эффективен кальцитонин в дозе 4 МЕ/кг 2 раза в день из-за быстрого начала действия (через 2–4 ч). Кальцитонин ингибирует остеокластическую резорбцию и повышает почечную экскрецию Са. Он снижает концентрацию Са сыворотки только на 1–2 мг/дл (0,25–0,5 ммоль/л). Кроме того, при повторном применении препарата развивается тахифилаксия. По этим причинам кальцитонин не следует использовать как единственный препарат для подавления костной резорбции.

Бисфосфонаты являются препаратами выбора для лечения гиперкальциемии, вызванной костной резорбцией [10]. Эти аналоги неорганического пи-

рофосфата избирательно концентрируются в костях, из-за высокого сродства с их минеральным компонентом. Они оказывают комплексное тормозящее действие на костный метаболизм за счет подавления резорбционной активности остеокластов и ускорения их апоптоза, снижения активности формирования новой кости. Начинают действовать бисфосфонаты только через 2–3 дня, но оказывают длительный эффект (несколько недель). Первым препаратом для лечения гиперкальциемии был использован этидронат. Са сыворотки при его использовании начинает падать на 2-й день лечения, достигая максимума на 7-й день. Гипокальциемический эффект продолжается несколько недель. При быстром падении Са сыворотки в течение 48 ч следует отменить препарат для предотвращения гипокальциемии. Этидронат можно вводить внутривенно в дозе 7,5 мг/кг в течение 4 ч 3 дня. Однократное в/в введение в дозе 30 мг/кг в виде 24-часовой инфузии на 1 л физиологического раствора также эффективно. Памидронат является более эффективным препаратом по сравнению с этидронатом и широко используется в лечении гиперкальциемии. Его вводят в дозе 60 или 90 мг в/в в течение 4 ч. Если концентрация Са сыворотки равна или меньше 13,5 мг/дл (3,38 ммоль/л), назначают 60 мг, если выше 3,38 ммоль/л – вводят 90 мг. Уровень Са сыворотки постепенно снижается в течение 2–4 дней. Однократная доза дает эффект в течение 1–2 нед. У большинства пациентов концентрация Са сыворотки нормализуется после 7 дней. Дозы этидроната и памидроната должны назначаться с учетом почечной функции. Используют также препараты: клодроновая кислота (бонефос), ибандроновая кислота (бондронат), цоледронат (зомета).

Пликамицин (митрамицин) можно использовать только у больных без тяжелых нарушений печеночной, почечной функции и кроветворения в дозе 25 мкг/кг в/в в виде 4-часовой инфузии 1 раз в день в течение 3–4 дней. Эффект начинается через 12 часов и достигает максимума через 48 ч. Введение повторяют каждые 3–7 дней. Побочные эффекты (тошноты, гепатотоксичность, протеинурия, тромбоцитопения) ограничивают применение препарата.

Нитрат галлия ингибирует резорбцию костей и может использоваться как дополнительное средство лечения гиперкальциемии при онкологической патологии при неэффективности других препаратов. Механизм действия неясен. Препарат назначают в виде внутривенной инфузии в дозе 100–200 мг/м² в течение 5 дней. Препарат нельзя использовать у пациентов с повышенным уровнем креатинина сыворотки (более 0,22 ммоль/л).

При гиперкальциемии оправдано применение кальцимиметика цинакальцета (Сенсипар® – США, Австралия; Мимпара® – Европа). Цинакальцет непосредственно снижает уровень ПТГ за счет повышения чувствительности КЧР главных клеток ПЩЖ к экстрацеллюлярному кальцию. Подавление секреции ПТГ приводит к соответствующему снижению концентрации кальция в сыворотке крови. Рекомендуемая начальная доза при карциноме ПЩЖ препарата составляет 30 мг 2 раза/сут. Коррекцию дозы следует проводить каждые 2–4 нед в следующей последовательности изменений дозировки: 30 мг 2 раза/сут., 60 мг 2 раза/сут, 90 мг 2 раза/сут и 90 мг 3–4 раза/сут по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови.

3. Терапия, направленная на снижение кишечной реабсорбции Са, используется у амбулаторных пациентов с легкой гиперкальциемией. Кортикостероиды (гидрокортизон 200–300 мг в/в в день в течение 3–5 дней) могут быть эффективными при интоксикации витамином D, при гранулематозных болезнях и некоторых видах опухолей (лимфома, миелома), так как подавляют синтез КТ. Альтернативными средствами являются кетоконазол и гидроксихлорохин (плаквенил). Можно назначить препараты, содержащие фосфат, перорально при отсутствии гиперфосфатемии или снижения СКФ. Пероральные препараты Р могут вызывать диарею и снижают уровень Са сыворотки только на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л).

4. Хирургическое лечение по поводу солитарной аденомы ПЩЖ показано при превышении Са сыворотки более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) верхней границы нормы, при наличии явных признаков поражения костей, при снижении минеральной плотности кортикальных костей более чем на 2 стандартных отклонения от нормальных значений с учетом возраста, пола и расы (по Z-критерию), при снижении СКФ более чем на 30%, наличии нефролитиаза или нефрокальциноза, суточной экскреции Са, превышающей 400 мг/день, и при наличии эпизодов острой симптоматической гиперкальциемии. Около 50% пациентов нуждаются в хирургическом лечении в соответствии с этими критериями. Определяют наличие аденомы с помощью сонографии и при сканировании ПЩЖ с ^{99m}Tc MIBI).

Гипокальциемия

Этиология. Истинная гипокальциемия является результатом сниженной абсорбции Са в кишечнике или уменьшенной резорбции Са из костей. Принимая во внимание, что 98% Са находят-

ся в костях, длительная гипокальциемия невозможна без снижения эффекта действия ПТГ или КТ на скелет [1].

Общий Са плазмы состоит из трех компонентов: ионизированный (50%), находящийся в комплексных связях (10%) и связанный с белком (40%). Истинная гипокальциемия возможна только при снижении ионизированного Са (нормальные значения 1,05–1,25 ммоль/л). Вместо определения ионизированного Са обычно ориентируются на скорректированный на альбумин Са сыворотки, который рассчитывают по формуле: Са корр. (ммоль/л) = Са сыворотки + [(40 – альбумин в г/л) × 0,02]. На связывание Са с белком влияет рН ВКЖ. Ацидемия повышает, а алкалемия понижает концентрацию ионизированного Са.

Истинная гипокальциемия обусловлена сниженной секрецией ПТГ, резистентностью органов к ПТГ или нарушениями метаболизма ВД. Иногда гипокальциемия развивается внезапно вследствие внутрисосудистого связывания Са.

1. Гипопаратиреоз развивается при многих приобретенных и наследственных заболеваниях, обусловленных нарушенным синтезом и выделением ПТГ или резистентностью периферических тканей к ПТГ.

Наиболее частой причиной идиопатического гипопаратиреоза является полигландулярный аутоиммунный синдром I типа, характеризующийся хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек и первичной надпочечниковой недостаточностью. Иногда также наблюдаются пернициозная анемия, сахарный диабет, витилиго и аутоиммунный тиреоидит. Кандидоз кожи и слизистых оболочек обычно диагностируют в раннем детстве, гипопаратиреоз развивается несколько лет спустя, а надпочечниковая недостаточность выявляется в юношеском возрасте. Семейная гипокальциемия обусловлена мутацией КЧР, увеличивающей его чувствительность к Са.

Хирургическое удаление ткани ПЩЖ по поводу вторичного гиперпаратиреоза часто приводит к транзиторному гипопаратиреозу, но может осложняться тяжелой гипокальциемией вследствие реминерализации костей, так называемого «синдрома голодной кости».

Оперативное лечение заболеваний щитовидной железы в 5% случаев ведет к гипокальциемии, причем примерно у 0,5% этих пациентов она становится постоянной. Факторами риска развития этого состояния являются удаление трех ПЩЖ и более, послеоперационная концентрация ПТГ менее 12 пг/мл, уровень общего Са сыворотки крови равный или меньше 2,0 ммоль/л через неделю после

начала пероральной заместительной терапии Са и концентрация Р сыворотки крови не выше 1,29 ммоль/л.

Заболевания с инфильтративными изменениями (гемохроматоз, болезнь Вильсона, ВИЧ-инфекция) также могут сопровождаться гипопаратиреозом.

Тяжелая гипомагниемия является наиболее частой причиной гипопаратиреоза. Дефицит магния приводит к развитию резистентности к ПТГ органов-мишеней и снижению секреции ПТГ. В этой ситуации лечение гипокальциемии препаратами Са и ВД неэффективно до устранения дефицита магния.

2. Генетические заболевания, вызывающие резистентность органов-мишеней к ПТГ (псевдогипопаратиреоз). Полагают, что в его основе лежит генетически обусловленная резистентность почек и скелета к действию паратгормона в результате дефекта комплекса специфический циторецептор – паратгормон – аденилатциклаза, что нарушает процесс образования в почках циклического 3', 5'-АМФ, являющегося внутриклеточным посредником действия паратгормона на метаболические процессы. У части больных есть дефект самого циторецептора, связывающего паратгормон (тип Ia псевдогипопаратиреоза), у других – отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, локализованного в липидном бислое клеточной мембраны и функционально связывающего рецептор с аденилатциклазой (тип Ib псевдогипопаратиреоза). У некоторых больных наблюдается ферментативная недостаточность самой аденилатциклазы (псевдогипопаратиреоз II типа). Дефицит цАМФ вследствие этих дефектов ведет к нарушению синтеза специфических белков, определяющих биологический эффект паратгормона.

3. Нарушение метаболизма витамина D. Причиной являются: сниженное потребление ВД, мальабсорбция, медикаменты, болезни печени, почек и витамин D-зависимый рахит. Дефицит ВД может встречаться у плохо питающихся лиц, при недостаточном пребывании на солнце. Так как ВД является жирорастворимым, его дефицит может наблюдаться при синдроме мальабсорбции. Противосудорожные препараты способствуют развитию дефицита ВД, причем механизм их действия неясен. Фенобарбитал усиливает метаболизм ВД и КТ. Снижение КТ сыворотки при ХБП обусловлено нарушением 1α-гидроксилирования КД в проксимальных канальцах почек. Витамин-D-зависимый рахит связан с генетически обусловленным нарушением синтеза в почках КТ с аутосомно-рецессивным типом наследования (тип I) либо с резистентностью органов-мишеней к КТ (тип II). Больные с I типом отвечают на физиологические

дозы КТ. У пациентов II типа значительно повышен уровень КТ сыворотки крови, лечение КТ не дает эффекта вследствие мутации рецепторов витамина D.

4. Редкие причины гипокальциемии включают синдром лизиса опухоли, остеобластические метастазы, острый панкреатит, токсический шок и сепсис. Внезапное поступление фосфата во ВКЖ может вызвать гипокальциемию с помощью различных механизмов. Са и Р могут преципитировать в тканях. Кроме того, инфузии Р повышают скорость формирования кости и ингибируют индуцированную ПТГ резорбцию костей, что приводит к снижению концентрации Са.

Симптомы гипокальциемии зависят не только от выраженности гипокальциемии, но и от скорости ее развития. Порог, при котором появляются симптомы гипокальциемии, зависит от уровня pH сыворотки, наличия сопутствующей гипомagneзмии, гипокалиемии, гипонатриемии. В клинической картине преобладают симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости. Больные могут жаловаться на парестезии, локализованные вокруг рта, в дистальных отделах конечностей или карпопедальный спазм. Симптомы со стороны ЦНС включают нарушение ментального статуса, раздражительность и судороги. При физикальном обследовании может определяться гипотония, брадикардия, спазм гортани, бронхоспазм. Следует определить симптомы Хвостека и Труссо. Симптом Хвостека – сокращение лицевых мышц, вызываемое при перкуссии над лицевым нервом ниже скуловой кости, причем во время обследования рот пациента должен быть приоткрыт. Следует отметить, что симптом Хвостека встречается у 10–25% здоровых людей и отсутствует у 30% пациентов с гипокальциемией. Симптом Труссо – флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия межфаланговых суставов, флексия I пальца после наложения манжеты и поддержания в ней давления на 20 мм рт. ст. выше систолического в течение 3 мин. Эктодермальные проявления гипокальциемии включают алопецию, катаракту, дерматиты, кандидомикозы, повышенную ломкость ногтей. Со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться: удлинение интервала Q–T на ЭКГ, желудочковые аритмии, застойная сердечная недостаточность, гипотония, снижение чувствительности к сердечным гликозидам, фибрилляция желудочков и остановка сердца. Могут также присутствовать психические расстройства: деменция, психозы, расстройства мышления, аффективные расстройства, депрессия, галлюцинации.

Диагноз. 1-й шаг диагностики у пациента со сниженным уровнем общего Са состоит в определении альбумина сыворотки, скорректированного Са сыворотки и, при необходимости, уровня ионизированного Са. При истинной гипокальциемии следует определить концентрации креатинина, магния, Р, суточную экскрецию Са и Р с мочой.

2-й шаг – определение концентрации магния сыворотки (норма 0,65–1,10 ммоль/л). Гипомagneзиемия – наиболее частая причина гипокальциемии у госпитализированных пациентов. Настороженность должны вызывать наличие у пациентов стеатореи, диареи, хронического алкоголизма. У этих пациентов обычно присутствует тяжелая гипомagneзиемия, и гипокальциемия не разрешится до тех пор, пока не будет восполнен дефицит магния. Часто требуется несколько дней для коррекции Са после восполнения дефицита магния.

3-й шаг – определение концентраций Р в сыворотке и моче. Гиперфосфатемия при отсутствии почечной недостаточности позволяет предполагать либо истинный гипопаратиреоз (при этом уровень ПТГ сыворотки снижен), либо псевдогипопаратиреоз (уровень ПТГ повышен). Снижение Р сыворотки указывает на нарушение метаболизма ВД. Следует определить в сыворотке уровни кальцидиола и кальцитриола. Снижение концентрации КД наблюдается при недостаточной инсоляции, синдроме мальабсорбции, болезнях печени, лечении фенobarбиталом. Снижение КТ при нормальном уровне КД присутствует при ХБП и при витамин D-зависимом рахите I типа (недостаточность фермента 1 α -гидроксилазы). Повышение КТ при низком уровне Р крови встречается при витамин D-зависимом рахите II типа (патология рецепторов витамина D).

Лечение зависит от тяжести гипокальциемии и ее причины. В неотложной ситуации, когда подозревается гипокальциемия и присутствуют судороги, тетания, гипотензия или сердечные аритмии, до получения результатов лабораторного исследования внутривенно назначают 100–300 мг Са (10–30 мл 10% глюконата Са) в течение 10–15 мин. Пациентам с симптоматической гипокальциемией и уровнем скорректированного на альбумин Са сыворотки, равным или меньшим 7,5 мг/дл (1,86 ммоль/л), следует назначить Са парентерально. Хроническую легкую гипокальциемию у амбулаторных пациентов можно лечить пероральными препаратами Са с добавлением витамина D при необходимости.

Острая симптоматическая гипокальциемия требует назначения препаратов Са внутривенно [11]. При отсутствии судорог, тетании, сердечных

аритмий достаточно инфузии 15 мг/кг элементарного Са в течение 4–6 ч с повышением общего Са сыворотки на 2–3 мг/дл (0,5–0,75 ммоль/л). Глюконат Са (10%) в 10 мл ампулах содержит 94 мг элементарного Са. Первую ампулу можно ввести за несколько минут с последующей постоянной инфузией сначала со скоростью от 0,5–1 мг/кг/ч и затем под контролем уровня Са сыворотки. Вводят в/в 100 мл 10% раствора глюконата кальция на 900 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 50 мл/ч (у мужчин с массой тела более 70 кг в начале можно несколько быстрее), продолжительность инфузии составляет от 8 до 18 часов (при необходимости всю дозу можно ввести быстрее – за 4–6 ч).

Кальция глюцептат (10%) содержит 90 мг элементарного Са в ампуле 5 мл. Хлорид Са имеет более высокую биодоступность и содержит 272 мг элементарного Са в ампуле 10 мл. Лечение гипокальциемии неэффективно в присутствии гипомagneмиемии. При наличии метаболического ацидоза гипокальциемию надо скорректировать до начала лечения ацидоза.

При сочетании гипокальциемии с гипомagneмиемией, алкоголизмом, мальабсорбцией, почечными потерями магния или при наличии необъяснимой гипокальциемии нужно дополнительно ввести 5–10 мл 25% раствора $MgSO_4$ в/в болюсом в течение 5–10 мин и далее по 5–10 мл 25% раствора $MgSO_4$ в/м каждые 4 ч или в виде в/в инфузии 0,5 ммоль Mg/кг массы тела в сутки (доза $MgSO_4$ разводится в 1 л изотонического р-ра NaCl). Надо учитывать, что 1 мл 25% раствора $MgSO_4$ содержит 1 ммоль Mg. Введение солей магния противопоказано при значительном снижении СКФ. Нельзя смешивать растворы солей кальция и магния. При сочетании гипокальциемии с ацидозом сначала устраняется гипокальциемия, затем ацидоз, причем нельзя смешивать растворы солей кальция и бикарбоната натрия. При сочетании гипокальциемии с применением сердечных гликозидов вводить последние необходимо только под мониторным контролем ЭКГ. При сочетании гипокальциемии с гиперфосфатемией целесообразно назначение фосфор-связывающих препаратов.

Длительная терапия гипокальциемии показана при уровне скорректированного Са сыворотки ниже 2,1 ммоль/л. Назначают соли Са перорально из расчета 1–2 г элементарного Са в сутки. Содержание элементарного Са составляет в карбонате 40%, хлориде – 30%, лактате – 12%, глюконате – 8%.

Пациентов с гипопаратиреозом лечат препаратами Са и витамином D [12]. Концентрацию Са сыворотки крови следует поддерживать на нижней границе нормы. Пероральный элементарный Са

1–3 г в день обычно эффективен. Са лучше всасывается при его назначении между приемами пищи. Цитрат Са лучше растворим по сравнению с карбонатом, особенно у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы. В присутствии гиперфосфатемии назначение Са следует задержать по возможности до снижения уровня Р сыворотки ниже 6 мг/дл (1,95 ммоль/л) с помощью фосфат-связывающих препаратов. Тяжелую гипокальциемию, однако, следует срочно корректировать, несмотря на гиперфосфатемию.

КТ является наиболее эффективным витамином D и имеет самый быстрый эффект и самое короткое действие, является самым дорогим. В день обычно требуется 0,5–1,0 мкг. В ряду кальцидиола, холекальциферола и эргокальциферола стоимость снижается, и длительность действия нарастает. При заболеваниях почек и печени эффект этих препаратов снижается. При гипопаратиреозе снижается реабсорбция Са в дистальных канальцах. Поэтому повышенное поступление Са может привести к гиперкальциурии, нефролитиазу и нефрокальцинозу. Если экскреция Са с мочой превышает 350 мг в день, следует сократить прием Са, даже несмотря на его низкую концентрацию в сыворотке, также следует ограничить прием натрия и добавить тиазидовые диуретики.

Гиперфосфатемия

Этиология.

1. Почечная недостаточность является причиной гиперфосфатемии в 90% случаев. При снижении СКФ возрастает экскретируемая фракция (ЭФ) Р. Когда СКФ падает ниже 30 мл/мин реабсорбция Р максимально подавлена, и ЭФ не может повышаться больше. В результате повышается сывороточная концентрация Р.

2. Внезапное массивное поступление Р может приводить к повышению Р крови. Р может поступать либо из внутриклеточного пространства, что наблюдается при синдроме лизиса опухоли, рабдомиолизе и при повышенной абсорбции в кишечнике в случае интоксикации ВД. Синдром лизиса опухоли наиболее часто наблюдается при лечении быстро растущих злокачественных опухолей (лейкозы, лимфомы). Он также может встречаться после лечения таких солидных опухолей, как мелкоклеточная карцинома, рак молочной железы, нейробластома. Факторами риска развития синдрома являются: нарушение функции почек, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и гиперурикемия. Последние два показателя свидетельствуют о большом объеме опухоли.

3. Первичное повышение тубулярной реабсорб-

ции Р встречается реже и может наблюдаться при гипопаратиреозе, при акромегалии вследствие прямой стимуляции инсулиноподобным фактором роста фосфатного транспорта, при лечении бисфосфонатами за счет прямого влияния препаратов на реабсорбцию Р и при опухолевом кальцинозе. Последний вызван патологией проксимального канальца, ведущего к повышению реабсорбции Р.

Симптомы острого повышения Р крови обусловлены сопутствующей гипокальциемией, вызванной отложением Са в мягких тканях и падением уровня ионизированного Са внеклеточной жидкости. Гиперфосфатемия также может вызвать гипокальциемию за счет снижения активности 1α -гидроксилазы и уменьшения образования КТ.

Диагноз. Клинически необъяснимая персистирующая гиперфосфатемия должна вызвать подозрение наличия псевдогиперфосфатемии, наиболее частой причиной которой является парапротеинемия, причем связи ложного обнаружения гиперфосфатемии с типом и подклассом иммуноглобулинов обнаружено не было. Выявление псевдогиперфосфатемии в этой ситуации является артефактом спектрофотометрического метода анализа, обусловленного влиянием парапротеинов. При отсутствии парапротеинемии гиперфосфатемия, как правило, обусловлена острой или хронической почечной недостаточностью.

Лечение гиперфосфатемии направлено на снижение абсорбции Р в кишечнике, что достигается применением фосфат-связывающих препаратов: карбоната Са, ацетата Са, севеламера гидрохлорида, лантанума карбоната, алюминия гидрохлорида. Эти препараты надо назначать во время приема пищи. Карбонат и ацетат Са назначают по 1–2 таблетки 3 раза в день во время еды (таблетки ацетата Са содержат 667 мг, карбоната – 0,5 г). Препараты противопоказаны при уровнях Са сыворотки выше 2,54 ммоль/л и/или ПТГ ниже рекомендуемых для данной стадии ХБП значений. Севеламер (ренагель) – катионный полимер, связывающий Р в кишечнике. Преимуществом препарата является отсутствие в его составе Са, поэтому препарат не вызывает гиперкальциемии у больных с ХБП. Назначают 1–2 капсулы, содержащих 800 мг севеламера в день во время еды. Лантана карбонат (Fosrenol) – новый препарат, по эффективности не уступает алюминий-содержащим фосфат-байндерам. Жевательные таблетки, содержащие 250–500 мг лантана, принимают после еды в суточной дозе 1500–3000 мг в день, начиная с 750 мг в день. Алюминия гидроокись используют только при неэффективности других препаратов и короткими курсами не более 3 нед. Препараты никотиновой

кислоты: никотинамид и никотиновая кислота медленного высвобождения ингибируют Na-Р котранспортеры и снижает всасывание Р в кишечнике. Назначают в дозе 500–1500 мг в день. Доказана эффективность препаратов двойным слепым рандомизированным методом [13]. Преимуществом являются низкая стоимость препарата, доступность, однократный прием, благоприятное влияние на липидный обмен (повышение уровня липопротеидов высокой плотности). Переносимость препаратов обычно удовлетворительная, но могут наблюдаться гиперемия, приливы, зуд, тошнота. Противопоказаниями являются: язвенная болезнь в стадии обострения, гиперчувствительность.

Гипофосфатемия

Этиология. Гипофосфатемия может быть следствием перераспределения Р из внеклеточного во внутриклеточное пространство, снижением кишечной абсорбции Р или почечной реабсорбции Р.

1. Переход Р из внеклеточного во внутриклеточное пространство наиболее часто обусловлен респираторным алкалозом и синдромом возобновления питания у госпитализированных пациентов [14]. Респираторный алкалоз вызывает повышение внутриклеточного рН, что стимулирует фосфофруктокиназу, являющуюся лимитирующим по скорости звеном гликолиза. Это ведет к тяжелой гипофосфатемии с уровнем Р сыворотки от 0,16 до 0,32 ммоль/л. Внутриклеточное перемещение Р также наблюдается при лечении диабетического кетоацидоза и синдроме «голодной кости», встречающемся после паратиреоидэктомии, выполненной по поводу вторичного гиперпаратиреоза. При этом в послеоперационном периоде значительно снижаются концентрации Са и Р сыворотки.

2. Снижение потребления Р редко приводит к гипофосфатемии, так как содержание Р в диете почти всегда превышает потери Р через ЖКТ, а почки могут реабсорбировать почти весь профильтрованный Р. Для развития гипофосфатемии сниженное поступление Р должно сочетаться с повышенной его потерей через ЖКТ (например при диарее) или с использованием фосфат-связывающих препаратов, уменьшающих всасывание Р в кишечнике.

3. Избыточная экскреция Р с мочой наблюдается при первичном гиперпаратиреозе, вторичном гиперпаратиреозе, вызванным нарушением метаболизма ВД, при синдроме Фанкони, осмотическом диурезе, применении ацетозоламида и при онкогенной остеомалации. Последняя представляет собой

редкое заболевание, связанное с мезенхимальными опухолями, характеризующееся гипофосфатемией, фосфатурией, сниженной концентрацией КТ, нормальным содержанием КД и остеомалацией. Может быть значительный временной промежуток между проявлениями синдрома гипофосфатемии и обнаружением опухоли. Опухоль продуцирует ФРФ23, снижающий тубулярную реабсорбцию Р и продукцию КТ, причем эти эффекты исчезают после удаления опухоли. Известно, что ФРФ23 присутствует в сыворотке у здоровых лиц и обладает фосфатурическим эффектом. В опытах *in vivo* было показано, что гормон индуцирует фосфатемию, снижает концентрацию КТ и приводит к остеомалации. Два наследственных заболевания, характеризующихся фосфатурией: аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (АДГР) и гипофосфатемия, сцепленная с Х-хромосомой (ГСХ), являются результатом нарушенного метаболизма ФРФ23 [15]. АДГР обусловлен миссенс-мутацией ФРФ23 (замена на участке структурного гена одной нуклеотидной пары другой), что вызывает изменение места протеолитической деградации гормона, приводящее к торможению его расщепления и инактивации. В опытах *in vitro* было показано, что биологическая активность ФРФ23 ограничена длиной ФРФ23, включающего 251 аминокислоту. Фермент, ответственный за инактивацию ФРФ23, пока не обнаружен. В одном исследовании было показано, что одна из поверхностных клеточных металлопротеиназ, Pheх, способна метаболизировать ФРФ23, но эти данные не были подтверждены. АДГР характеризуется гипофосфатемией, потерей фосфата почками, малым ростом пациентов и деформацией костей.

ГСХ характеризуется потерей фосфата почками, гипофосфатемией, замедлением роста, нарушенной кальцификацией хрящей и костей и резистентностью к лечению фосфатами и ВД. Инакционные мутации Pheх вызывают ГСФ [16]. Pheх является представителем семейства цинк-зависимых протеаз поверхности клеток, которые расщепляют мелкие пептиды, такие как эндотелин. Они экспрессируются преимущественно в хрящах, костях и зубах. Их физиологический субстрат еще не обнаружен. Хотя предполагалось, что Pheх расщепляет и инактивирует ФРФ23, значительный размер ФРФ23, состоящего из 251 аминокислоты, делает эту возможность менее вероятной.

Симптомы. Гипофосфатемия имеет разнообразные клинические последствия [17]. Так, было показано, что коррекция умеренной гипофосфатемии улучшает диафрагмальную функцию у пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

Так, перевод пациента с искусственной вентиляции на самостоятельное дыхание при наличии тяжелой гипофосфатемии возможен только после восполнения дефицита Р. В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что гипофосфатемия вызывает сдвиг кривой диссоциации кислорода влево. Нейромышечные симптомы гипофосфатемии включают парестезии, тремор, мышечную слабость, нарушение ментального статуса. Выраженная гипофосфатемия может приводить к хрупкости клеток, гемолизу, снижению хемотаксиса, фагоцитоза с повышением вероятности развития инфекций.

Диагноз. Определение ЭФ Р в суточной моче можно использовать для дифференциальной диагностики патофизиологических механизмов гипофосфатемии. Если почка адекватно реагирует на сниженное всасывание Р в кишечнике или переход Р в клетки, то ЭФ Р будет составлять менее 5%, а суточная экскреция – менее 100 мг. Если почечная патология является причиной гипофосфатемии, ЭФ Р будет более 5%, а суточная экскреция Р составит более 100 мг. В этом случае показано исследование мочи на глюкозу, определение ПТГ крови для исключения гиперпаратиреоза и определение КД и КТ.

Лечение показано при тяжелой гипофосфатемии [при уровне, меньшем или равном 1 мг/дл (0,32 ммоль/л)] или при наличии симптомов. Следует учитывать, что Р является преимущественно внутриклеточным ионом, поэтому концентрация Р сыворотки не является надежным критерием запасов Р в организме. Гипофосфатемия часто сочетается с потерей калия и магния. Восполнение дефицита Р следует проводить с крайней осторожностью у немногочисленных пациентов с почечной недостаточностью. Самым безопасным методом является пероральный прием по 1000 мг Р в день. Используют фосфат калия по 2 таблетки 3–4 раза в день (каждая таблетка содержит 114 мг фосфата и 3,68 ммоль калия), фосфат калия нейтральный по 2 таблетки 2–3 раза в день (в таблетке 250 мг фосфата, 12 ммоль Na и 2 ммоль К). Наиболее частым осложнением терапии является диарея. Можно использовать и другие фосфатсодержащие препараты (АТФ, рибоксин, фосфоколин, глицерофосфаты, фитин). Внутривенное введение чревато развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии, и оно показано только у пациентов с тяжелой симптоматической гипофосфатемией. Следует использовать фосфат натрия, если уровень калия не ниже 4 ммоль/л. Необходимо тщательно мониторировать концентрации в сыворотке фосфора, Са, магния, калия и диурез. При повышении Р

сыворотки более 0,32 ммоль/л надо переходить на пероральный прием Р. Назначение доз, больших, чем 0,32 ммоль/кг, в течение 12 ч редко показано.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Reilly RF. The patient with disorders of serum calcium and phosphate. In: Schrier RW (ed). *Manual of nephrology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 61-78
2. Ермоленко ВМ. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология: Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп., Медицина, М., 2000; 62-75
3. Razzaque MS, St-Arnaud R, Taguchi T, Lanske B. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (10): 2032-2035
4. Torres PU, Prie D, Beck L et al. Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 50-56
5. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20 (4): 302-308
6. Fiorino AS. Hypercalcemia and alkalosis due to the milk-alkali syndrome: a case report and review. *Yale J Biol Med* 1996; 69 (6): 517-523
7. Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Minireview: parathyroid hormone-related protein as an intracrine factor – trafficking mechanisms and functional consequences. *Endocrinology* 2003; 144 (2): 407-411
8. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997; 103 (2): 134-145
9. al Zahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349 (9060): 1233-1238
10. Lourwood DL. The pharmacology and therapeutic utility of bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (4): 779-789
11. Reber PM, Heath H 3rd. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995; 79 (1): 93-106
12. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352 (9124): 306-311
13. Cheng SC, Young DO, Huang Y et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 1131-1138
14. Brooks MJ, Melnik G. The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy* 1995; 15 (6): 713-726
15. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (1):E1-9
16. Econs MJ, Francis F. Positional cloning of the PEX gene: new insights into the pathophysiology of X-linked hypophosphatemic rickets. *Am J Physiol* 1997; 273 (4 Pt 2): F489-498
17. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998; 53 (9): 895-902

Поступила в редакцию 11.06.2009 г.

Принята в печать 02.03.2010 г.