

© Л.В.Егшатын, Н.Г.Мокрышева, 2018
УДК [616.61-036.12 : 66.046.41] -07-08
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58

Л.В. Егшатын^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

ЭКТОПИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЧАСТЬ 2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, ²кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

L.V. Egshatyan^{1,2}, N.G. Mokrysheva¹

ECTOPIC CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART 2. THE METHODS OF DIAGNOSTICS AND THE EFFECTIVENESS OF THERAPY

¹Centre of pathology of the parathyroid glands of Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia; ²Department of Endocrinology and Diabetology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

РЕФЕРАТ

В первой части нашей статьи мы обсуждали классификацию и патогенез сосудистой кальцификации, также ее роль в увеличении риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с хронической болезнью почек. В настоящей статье представлен современный обзор литературы, обобщающий данные о методах диагностики и эффекта терапии на выраженность эктопической кальцификации при хронической болезни почек.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, сосудистая кальцификация, эктопическая кальцификация, хроническая болезнь почек, диагностика кальцификаций, коррекция.

ABSTRACT

In the first part of our article, we discussed the classification and pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease and its impact on increased cardiovascular morbidity and mortality. In this review are discussed the imaging methods and effects of supplementation on progression of ectopic calcification in chronic kidney disease.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, vascular calcification, ectopic calcification, chronic kidney disease

ВВЕДЕНИЕ

В первой части статьи мы обсудили патогенез эктопической кальцификации у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Показали, что она является важным суррогатным маркером риска и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, увеличивая риск смерти в 3–4 раза [1]. В настоящей статье обсуждаются методы диагностики и влияние терапии на выраженность эктопической кальцификации. Эффективным методом оценки сосудистой кальцификации является компьютерная томография (КТ). Однако ее недостатком являются высокая стоимость и доза облучения, что ограничивает применение данного метода с целью скрининга. К

основным альтернативным методам оценки кальцификации мягких тканей и сосудов относят:

- рентгенографию брюшного отдела аорты в боковой проекции;
- рентгенографию тазовой области и кистей;
- эхокардиографию (Эхо-КГ);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) поверхностных сосудов.

К суррогатным маркерам оценки кальцификации можно отнести измерение пульсового давления и скорости пульсовой волны, а также толщины комплекса интима–медиа сонных артерий. Однако выявлено, что у пациентов с ХБП они обладают недостаточной диагностической ценностью.

Современные руководства по минеральным нарушениям указывают на большое число нерешенных вопросов, касающихся терапевтических подходов при эктопической кальцификации. До настоящего времени нет рандоми-

Егшатын Л.В. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

зированных, сравнительных, проспективных или наблюдательных крупных исследований, которые оценили бы эффект различных препаратов на выраженность кальцификации.

Методы диагностики эктопической кальцификации

Компьютерная томография

После появления спиральных компьютерных томографов стало возможным определение как величины, так и плотности кальцифицированного участка. Выраженность кальцификации коронарных артерий определяется по шкале А. Agatston, предложенной в 1990 г. [2]. Авторами разработана стандартизованная количественная система оценки, основанная на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцификатов без введения контрастного вещества. Фактор плотности вычисляют по пиковой плотности зоны кальцификации, выражаемой в единицах Хаунсфилда (HU). Он принимается за 1 ед. для кальцификатов с плотностью 130–199 HU, 2 ед. – 200–299 HU, 3 ед. – 300–399 HU, 4 ед. – 400 HU и более. Алгоритм расчета кальциевого индекса (КИ) по А. Agatston разработан для систем электронно-лучевой томографии, использующих пошаговый режим с толщиной среза 3 мм. Поэтому при мультиспиральной КТ с тонкими срезами необходимо использовать корректирующие коэффициенты. Для преодоления этих ограничений T.Q. Callister и соавт. в 1998 г. предложен алгоритм подсчета объемного КИ [3]. Доказано, что данный коэффициент отличается лучшей воспроизводимостью [4]. Однако и он имеет ограничения: ложное увеличение размеров кальцификата и рассчитываемый объем кальция зависят от выбранного порога плотности.

Электронно-лучевая и мультиспиральная КТ считаются золотым стандартом в выявлении кальцификации и оценке её тяжести, однако они являются дорогостоящими и относительно малодоступны для широкого клинического применения.

Магнитно-резонансная томография

Возможности МРТ в выявлении коронарной кальцификации ограничены в связи с низким качеством получаемого изображения и недостаточностью доказательной базы. При увеличении концентрации кальция до 30% массы бляшки интенсивность T1-взвешенного изображения возрастает, но затем постепенно снижается, несмотря на продолжающийся рост содержания минерала [5].

Внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВКУЗИ)

ВКУЗИ в настоящее время является единственным методом, с помощью которого возможна ви-

зуализация патологии сосудистой стенки в проекции поперечного среза *in vivo*. По некоторым данным, чувствительность ВКУЗИ в диагностике кальцификаций достигает до 97%. Однако для кальцификатов площадью менее 0,05 мм² следует ориентироваться на высокую специфичность, так как чувствительность составляет в среднем 64% [5]. ВКУЗИ позволяет определить характер, глубину, длину и сектор кругового распространения кальцификатов. Неблагоприятным фактором в использовании ВКУЗИ, по сравнению с другими методами, является инвазивность и ограниченность визуализации (лишь часть коронарной системы). Следовательно, метод не может быть использован рутинно для скрининга заболеваний коронарных артерий [6].

В клинических рекомендациях по минеральным нарушениям при ХБП от 2009 г., разработанных инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] отмечается, что надежно выявлять кальцификацию сосудов (по крайней мере, выраженную) возможно с помощью нескольких простых тестов. Предложить в качестве стандарта скрининг всех пациентов с ХБП на предмет кальцификации сосудов авторам не позволила только некоторая разнородность полученных данных о результатах использования различных подходов к коррекции этой патологии в аспекте исходов лечения. KDIGO предлагают для рутинного скрининга использовать вместо дорогостоящей КТ рентгенографию брюшного отдела аорты в боковой проекции (учитывая меньшую лучевую нагрузку), а также Эхо-КГ. Тем более что при помощи стандартных рентгенологических исследований была выявлена статистически значимая взаимосвязь между кальцификацией коронарных артерий по шкале Агатстона и кальцификацией брюшного отдела аорты [7].

Национальные рекомендации, подготовленные комитетом экспертов Научного общества нефрологов России (НОНР, 2015) также рекомендуют использовать боковую абдоминальную рентгенографию с полуколичественной оценкой кальцификации аорты методом Каурпила, Эхо-КГ с оценкой кальцификации полуколичественной шкалой, а также предлагают проведение УЗИ поверхностных сосудов [8].

Рентгенография

Согласно международным и национальным рекомендациям для выявления кальцификации артерий, проводят рентгенологическое исследование



Рентгенограммы тазовой области и кистей рук для оценки кальцификации.

с полуколичественной оценкой кальцификации следующих областей:

- переднебоковая рентгенография брюшной полости;
- рентгенография тазовой области;
- рентгенография кистей рук.

Рекомендации KDIGO [7] предлагают простую оценку степени выраженности кальцификации по полуколичественной балльной шкале от 0 до 8 баллов. Для этого используют рентгенограммы тазовой области и кистей рук, каждая из которых делится двумя линиями на 4 участка (рисунок).

На снимке таза горизонтальная линия проходит по верхним краям обеих головок бедренных костей, вертикальная – по остистым отросткам позвонков. Снимки кистей делят горизонтальной линией по лучезапястному суставу. Этим методом оценивают кальцификацию подвздошных, бедренных, лучевых и фаланговых артерий по следующим критериям: 0 – нет кальцификации, 1 – кальцификация выявлена в 1-м из восьми изучаемых участков, далее баллы по всем участкам суммируют.

Изотопное сканирование с технеция пирофосфатом

В настоящее время радионуклидные методы исследования и лечения широко используют в различных областях научной и практической медицины. Выявлено, что отложения кальция в легких, желудке, миокарде, скелетных мышцах и почках плохо видны при рентгенологическом исследовании. С целью увеличения выявляемости можно применять изотопное сканирование с технеция пирофосфатом (^{99m}Tc -пирофосфатом), который называют «рабочей лошадью ядерной медицины» [9].

Эхокардиография

Эхо-КГ – это один из наиболее информативных методов диагностики заболеваний сердца и сосудов также в обнаружении кальцификации сердца и клапанов. Для оценки степени кальцификации

структур сердца используется полуколичественная шкала, разработанная В.Ю. Шило и соавт. (таблица) [10].

Эффективность лекарственной терапии на выраженность кальцификации

До настоящего времени нет рандомизированных, сравнительных, проспективных или наблюдательных крупных исследований, которые оценили бы эффект различных препаратов, направленных на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена. Современные руководства указывают на большое количество нерешенных вопросов, касающихся терапевтических подходов при эктопической кальцификации у пациентов с ХБП. В то же время, результаты последних исследований указывают на дополнительные терапевтические стратегии, касающиеся профилактики кальцификации и возможностей снижения распространенности ССЗ.

Фосфат-связывающие препараты

В настоящее время дискутируется вопрос об отрицательном влиянии препаратов кальция на ССЗ, что требует дальнейшего изучения. В двой-

Таблица

Полуколичественная шкала оценки степени кальцификации структур сердца

Степень кальцификации	Баллы
Отсутствие кальциноза	0
Начальная кальцификация	0,5
Кальцификация концов створок клапанов или умеренное отложение кальция в фиброзных кольцах, не изменяющие рельеф миокарда	1,0
Кальцификация концов и тел створок или кальцификация на фиброзных кольцах с захватом до половины фиброзного кольца	2,0
Кальцификация створок с переходом на фиброзное кольцо или кальцификация фиброзного кольца с переходом на створки	3,0
Всё указанное выше с формированием гемодинамически значимого порока	4,0
При наличии кальцификации двух клапанов их показатели суммируют	

ном слепого плацебо-контролируемом исследовании 36 282 женщин в постменопаузе, принимавших 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D в день (в среднем в течение 7 лет), было отмечено снижение риска переломов бедра и отсутствие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [11].

У пациентов с ХБП фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают уровень неорганического фосфата, но при этом увеличивают риск гиперкальциемии, так как 20–30% принятого кальция поступает в кровоток. В условиях выраженной гиперфосфатемии и гиперкальциемии назначение препаратов кальция приводит к повышению сердечно-сосудистой летальности. Национальные и международные рекомендации [7, 8] предлагают отказаться от применения кальций-содержащих препаратов при гиперкальциемии, кальцификации сосудов/мягких тканей до развития внекостной кальцификации. Считается, что максимальная суточная доза элементарного кальция в препаратах должна составить 1,5 г, а суммарное потребление (включая потребление с пищей) не должно превышать 2,0 г/сут. У диализных пациентов при гиперкальциемии рекомендуют использовать диализный раствор с низким содержанием кальция.

Учитывая указанные ограничения, были созданы препараты, которые не абсорбируют кальций и не содержат алюминий – севеламера гидрохлорид и лантана карбонат. У нефрэктомизированных крыс Cozzolino и соавт. [12] сравнили эффекты севеламера и карбоната кальция. Оказалось, что севеламер, как и карбонат кальция, снижает уровень неорганического фосфата и паратиреоидного гормона (ПТГ), но первый из них не увеличивает уровень кальция, уменьшает уровень фосфорно-кальциевого произведения и предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. У крыс, получающих севеламер, нефрокальциноз был менее выражен по сравнению с нелечеными уремическими крысами или крысами, получающими карбонат кальция [13]. В другом исследовании у экспериментальных крыс с аденин-индуцированной почечной недостаточностью севеламер уменьшал аортальную кальцификацию и улучшал течение почечной остеодистрофии [14]. По данным Collins и соавт. [15] за 17 мес наблюдения, частота госпитализаций гемодиализных пациентов, принимающих севеламер, была ниже, чем у пациентов группы контроля.

Препараты витамина D

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тонкой кишке, костях, почках, поджелудочной же-

лезе, скелетных мышцах, сосудистых гладкомышечных клетках, клетках костного мозга, лимфоцитах и т.д. [16]. К основным функциям витамина D относят поддержание кальциевого гомеостаза, к плеiotропным – его ингибиторное влияние на системы провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотен-альдостерон [17, 18]. Витамин D подавляет также секрецию связанного с ПТГ пептида. Поскольку этот пептид – эндогенный ингибитор кальцификации, уменьшение его количества может быть ключевым фактором в патогенезе сосудистой кальцификации. С одной стороны, агонисты VDR препятствуют развитию атеросклероза путем увеличения выработки антиатерогенных лимфоцитов, снижения синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6, ингибирования синтеза коллагена I типа, остеобластспецифичных факторов транскрипции и т.д. С другой – экспериментально доказано, что кальцитриол может стимулировать кальцификацию, способствуя отложению минеральных депозитов в меди за счет увеличения содержания в крови кальция и неорганического фосфата [19, 20]. Необходимо отметить, однако, что концентрация кальцитриола в этих исследованиях значительно превышала физиологические значения.

В эпидемиологических [21] и когортных исследованиях [22, 23] доказана отрицательная взаимосвязь между концентрацией витамина D и риском развития сердечно-сосудистых событий [24]. Также выявлена отрицательная взаимосвязь с жесткостью аорты в общей популяции, у женщин в период постменопаузы, у детей с ХБП, у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом после поправки на основные факторы риска [25, 26].

У экспериментальных мышей с LDL^{-/-} геном при индицировании ХБП и кормлении пищей, богатой холестерином, и терапии кальцитриолом или парикальцитолом развивалась дозозависимая кальцификация клапанов сердца. В дозах, достаточных для подавления уровня ПТГ, активаторы VDR защищали от кальцификации аорты, однако, при увеличении дозы вызывали прямо противоположный эффект [27]. Учитывая этот факт и то, что активаторы VDR увеличивают остеобластную поверхность кости и стимулируют остеогенез (парикальцитол в большей степени по сравнению с кальцитриолом), они могут быть использованы для профилактики кальцификации аорты даже при почечной остеодистрофии с низким обменом [28].

Меньший кальциемический и фосфатемический потенциал парикальцитолом против кальци-

триола и доксикальциферола обусловлен различиями в кишечной абсорбции [29]. Преимущество парикальцитолола, скорее всего, связано со способностью умеренно повышать уровни неорганического фосфата и кальция, с более высоким кальцитриол-неклассическим потенциалом, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы или ингибировании пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [30].

Hirata и соавт. [31] оценили эффективность 22-оксикальцитриола, аналога с меньшим кальциемическим эффектом, в коррекции вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации мягких тканей у нефрэктомированных крыс. Несмотря на схожесть в подавлении ПТГ, ухудшение остаточной функции почек, тубулоинтерстициальные изменения, нефрокальциноз и кальцификация сосудов были меньше, чем в группе кальцитриола.

На сегодняшний день нет аналогов витамина D, которые полностью были бы селективными и не повышали сывороточные уровни кальция или фосфата. Но в то же время они не превосходят эффекты кальцитриола или альфа-кальцидола [32].

Кальцимитетики

Отличительной особенностью кальцимитетиков от препаратов витамина D является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевое производство [33–35]. До сих пор неизвестно, связаны ли эффекты кальцимитетиков на сердечно-сосудистую систему со снижением уровня ПТГ, кальция и фосфорно-кальциевого производства, или они имеют прямое воздействие на сосудистую стенку и липидный обмен. В сосудах [36] и жировой ткани [37] также содержатся кальций-чувствительные рецепторы, через которые кальций оказывает модулирующее действие на дилатацию сосудов [36] и подавляет дифференцировку преадипоцитов [37]. Таким образом, кальцимитетики могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза [38].

С внедрением цинакальцета в клиническую практику стало возможным повлиять на исходы минерально-костных нарушений: отмечено снижение потребности в паратиреоидэктомии на 93%, переломов костей – на 54%, госпитализаций из-за ССЗ – на 39% в сравнении с плацебо [39]. В наблюдательном исследовании Block и соавт. [40] прием цинакальцета был ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой и общей смертности у гемодиализных пациентов. Учитывая значительный вклад кальцификации сосудов и клапанов сердца в увеличение сердечно-сосудистой смертности,

в рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [41] сочетание цинакальцета с низкими дозами витамина D ослабляло прогрессирование сосудистой кальцификации (особенно клапанов сердца).

Национальные рекомендации НОНР предлагают при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с ХБП 5D препаратом выбора считать цинакальцет [8].

Тиосульфат натрия (ТСН)

Механизм действия ТСН состоит в растворении солей кальция, включенных в ткань. Дозы препарата по данным различных источников варьирует от 5 до 25 г три раза в неделю в течение многих месяцев. По данным небольшого количества исследований, описанных в литературе, также нашего собственного опыта, выявлено, что применение препарата уменьшает выраженность кальцифицирующей уремической артериолопатии через несколько недель, а через 6 мес – приводит к полному исчезновению. Также показано, что, обладая антиоксидантными свойствами, ТСН улучшает состояние эндотелия сосудов [42].

Варфарин

В эксперименте и клинике показано, что спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К приводит к снижению минеральной плотности кости и усилению сосудистой кальцификации [43]. Следовательно, при отсутствии противопоказаний и наличии тяжелой эктопической кальцификации или кальцифицирующей уремической артериолопатии прекращение его приема может улучшить клинические исходы. Витамин К является кофактором фермента гамма-глутаматкарбоксилазы, катализирующей гамма-карбоксилирование остатков глутамата некоторых специфических белков. Эти белки участвуют в свертывании крови, формировании костной ткани и кальцификации мягких тканей (остеокальцин и матриксный γ -карбоксиглутамат-содержащий белок), передаче химических сигналов в клетку (белок Gas growth arrest-specific-6). Экспериментально выявлено снижение медиальной кальцификации, индуцированной варфарином, при воздействии статинов [44]. Механизмом такого влияния может быть торможение апоптоза за счет активации гена Gas-6. Ген Gas-6 является фактором роста, активация которого защищает клетки от апоптоза.

Статины

Статины увеличивают активацию гена Gas-6, препятствуя апоптозу и отложению кальциевых депозитов в сосудистой стенке артерий. Защита

сосудистой стенки зависит также от увеличения статинами выработки NO-синтазы [45].

Под влиянием статинов выявлено снижение кальцификации сосудистых гладкомышечных клеток человека, выработки ими щелочной фосфатазы, подавление мевалонатного пути биосинтеза холестерина и пренилирование белков Rho [46].

Экспериментально показано, что статины по-разному регулируют кальцификацию в миофибробластах аортального клапана (свиньи) и остеобластах костной ткани (грызунов) [47]. В миофибробластах аортального клапана они ингибируют формирование узелков кальцификации и выработку щелочной фосфатазы, а в остеобластах, наоборот, формируют узелки и увеличивают синтез щелочной фосфатазы по сравнению с группой контроля.

Другой механизм, посредством которого статины оказывают влияние на минеральный состав скелета, открыт Mundy и соавт. Выявлена активация промотора морфогенетического костного протеина-2 – фактора роста, обуславливающего пролиферацию и созревание остеобластов с интенсификацией формирования костной ткани [48].

Однако данные о влиянии статинов на кальцификацию противоречивые, в других работах не выявлен регресс кальцификации коронарных артерий и аортального клапана [49, 50].

Бисфосфонаты (БФ)

Как было показано в первой части нашей статьи, костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипапатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеоонектин, остеокальцин и др.

В конце 90-х годов XX века стало известно, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии единого каскада биохимических процессов [51]. Синтез холестерина происходит в несколько этапов. 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А под влиянием редуктазы ГМК-КоА (подавляемый статинами энзим) превращается в мевалонат. Далее мевалонат превращается в геранилпирофосфат, который, в свою очередь, – в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы, активность которой ограничивается БФ. В завершение образуются сквален и, наконец, холестерин. БФ

могут способствовать снижению формирования пенистых клеток в атеросклеротически пораженном участке, блокировать кальциевые каналы в сосудистых гладкомышечных клетках, уменьшая перегрузку клетки кальцием [52, 53]. Таким образом, наряду с антирезорбтивной активностью, спектр фармакологических свойств БФ включает и тормозящее влияние на процессы минерализации как тканей скелета, так и мягких тканей. Первая работа по изучению эффекта БФ на кальцификацию проведена в 2001 году. Показано ингибирование БФ медиакальциноза артерий, вызванное варфарином либо его комбинацией с витамином D, в дозах, необходимых для ингибирования костной резорбции, без влияния на минерализацию костной ткани и динамики уровня кальция и фосфора [54].

Терапия БФ не сопровождалась прогрессированием кальциноза аорты и коронарных артерий у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, сахарным диабетом, ХБП, в том числе на терминальной стадии и получающих лечение гемодиализом [55, 56]. В исследовании Agiyoshi и соавт. [57] у диализных пациентов выявлено снижение кальцификации аорты на фоне приема этидроната по сравнению контрольной группой.

БФ хорошо зарекомендовали себя в лечении различных вариантов первичного и вторичного остеопороза. Однако, несмотря на положительное влияние на костную ткань и сосудистую кальцификацию, их применение при ХБП ограничено из-за высокого риска развития адинамической костной болезни, которая так же, как и остеопороз, ассоциирована с риском развития эктопической кальцификации. Национальные и международные руководства [7, 8] рекомендуют при ХБП 1–2 ст., также ХБП С3 ст. и нормальном уровне ПТГ, пациентам с остеопорозом и/или высоким риске переломов, так же как в общей популяции, проводить лечение БФ в соответствии с критериями ВОЗ. При ХБП С3 ст. с биохимическими отклонениями, низкой МПК и/или патологическими переломами необходимо принимать во внимание выраженность отклонений, скорость прогрессирования ХБП и рассмотреть возможность выполнения биопсии костной ткани перед терапией БФ, а при ХБП 4–5D перед назначением антиостеопоротических препаратов необходимо проведение биопсии кости с целью определения типа остеодистрофии.

Магний

Выявлено, что магний уменьшает кальцификацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*,

однако механизм этого до сих пор неизвестен. Предполагается, что данный эффект достигается ингибированием wnt/β -катенин сигнального пути магнием [58].

Экспериментально выявлено, что назначение кальцитриола при ХБП ассоциировано с повышенной встречаемостью внескелетной кальцификации. При этом добавление магния к терапии приводит к уменьшению выраженности кальцификации в брюшной аорте на 51%, подвздошных артериях – на 44%, сонных артериях – на 46% по сравнению с контролем. Уменьшение содержания кальция в сосудах было связано с увеличением магния в них на 20–50%. Выявлено, что назначение кальцитриола связано со снижением TRPM7 белка (\approx на 11%), а комбинированное лечение – увеличением экспрессии мРНК в 1,7 раза, а TRPM7 белка в 6,8 раза по сравнению с кальцитриолом. Таким образом, добавлением магния к терапии можно повлиять на нежелательный эффект кальцитриола, что приведет к увеличению числа потенциальных пациентов с ХБП, получающих терапию кальцитриолом [59].

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон – терипаратид

Исследования показали, что назначение терипаратида способствует синтезу остеопонтина в клапанах сердца, что сопровождается снижением кальцификации створок. Его применение, возможно, могло бы явиться действенным средством в коррекции гипопаратиреоза и низкообменного метаболизма костной ткани, но опыт его применения у пациентов с ХБП ограничен, и это незарегистрированное показание для препарата.

Экспериментально на мышцах с недостаточностью белка рецепторов к ЛПНП показано двойное действие терипаратида, приводящее к угнетению кальцификации аортальных клапанов и увеличению плотности костей, что является особенно ценным [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП характеризуется нарушением минерально-костного метаболизма, кальцификацией мягких тканей и сосудов, что увеличивает риск неблагоприятных исходов. Современные руководства для оценки эктопической кальцификации у пациентов с ХБП С3–5D стадии вместо КТ предлагают использовать рентгенографию, эхокардиографию и ультразвуковое исследование артерий, учитывая их меньшее облучение и низкую стоимость. Важным шагом в коррекции минерально-костных нарушений являются терапевтические воздействия,

способные замедлить прогрессирование или даже привести к регрессу эктопической кальцификации у пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1):185–197
2. Agatston A, Janowitz W, Hildner F et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4):827–832
3. Callister TQ, Cooil B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807–814
4. Detrano CR, Anderson M, Nelson J et al. Coronary calcium measurements: Effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility – MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–484
5. Терновой СК, Морозов СП, Насникова ИЮ и др. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий: современные возможности и перспективы. *Тер арх* 2009;81(4): 79–82 [Ternovoi SK, Morozov SP, Nasnikova Iyu i dr. Multislice computed tomography of the coronary arteries: current opportunities and perspectives. *Ter. Arch* 2009;81(4):79–82. Russian]
6. Scott DS, Arora UK, Farb A et al. Pathologic validation of a new method to quantify coronary calcific deposits in vivo using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 85(1):37–40
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidn Int* 2009; 76 (113): 1–130
8. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Национальные рекомендации, подготовленные комитетом экспертов Научного общества нефрологов России (НОНР), 2015. Интернет-ресурс: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11> [Mineral'nye i kostnye narusheniya pri hronicheskoy bolezni pochek. Nacional'nye rekomendacii, podgotovlennyye komitetom ehkspertov Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii (NONR), 2015. Internet-resurs: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11>].
9. National kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003 (suppl. 3); 42: S1–S202
10. Шило ЮВ, Денисов АЮ, Гендлин ГЕ и др. Кардиоваскулярные аспекты нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2003; 7(1): 368–369 [Shilo YuV, Denisov AYu, Gendlin GE i dr. Kardio-vaskulyarnyye aspekty narushenij fosforno-kal'cievogo obmena u bol'nyh na programnom gemodialize. *Nefrologiya*. 2003. 7(1): 368–369 Russian]
11. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24(2):567–580. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2
12. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni C, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease *Kidney Int* 2005; 68: 429–436
13. Cozzolino M, Dusso AS, Liapis H et al. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. *J Am Soc Nephrol J Am Soc Nephrol* 2002; 13(9):2299–2308
14. Katsumata K, Kusano K, Hirata M et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kid Int* 2003; 64:441–450
15. Collins A, St. Peter W, Dalleska F et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin Neph* 2000; 54: 334–341
16. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is

a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2):229–238

17. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4):754–759

18. Verhave G, Siebert C. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010; 68(3):113–118

19. Rajasree S, Umashankar PR, Lal AV et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. *Life Sci* 2002; 70(15):1777–1788

20. Kim DH, Sabour S, Sagar UN et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102(11):1540–1544

21. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127

22. Dobnig H, Pilz S, Scharnag H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12):1340–1349. doi: 10.1001/archinte

23. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and All-cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Med* 2013; 126(6):509–514. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.021

24. Al Mheid I, Patel R, Murrow J et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(2):186–192. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051

25. London GM, Guérin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):613–620

26. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2):193–198. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.064

27. Mathew S, Lund R, Chaudhary L et al. Vitamin D Receptor Activators Can Protect against Vascular Calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8):1509–1519. doi: 10.1681/ASN.2007080902

28. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25 dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139(5):279–284

29. Li YC1, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238

30. Cardus A, Gallego C, Muray S et al. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrologia* 2003; 23(2):117–121

31. Hirata M, Katsumata K, Endo K et al. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)2 vitamin D3. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18:1770–1776

32. Schroeder NJ, Cunningham J. What's new in vitamin D for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 460–466

33. Torun D, Yildiz I, Micozkadioglu H et al. The effects of cinacalcet treatment on bone mineral metabolism, anemia parameters, left ventricular mass index and parathyroid gland volume in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27(1):15–22. doi: 10.4103/1319-2442.174053

34. Yousaf F, Charytan C. Review of cinacalcet hydrochloride in the management of secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2014; 36(1):131–138. doi: 10.3109/0886022X.2013.832319

35. Bover J, Perez R, Molina M et al. Renal Osteodystrophy Group of Spanish Society of Nephrology and all investigators from REHISSET study. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine

Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118: 109–121. DOI: 10.1159/000319882

36. Ohanian J, Gatfield K, Ward D, Ohanian V. Evidence for a functional calcium-sensing receptor that modulates myogenic tone in rat subcutaneous small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 1756–1762

37. Jensen B, Farach-Carson MC, Kenaley E, Akanbi KA. High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp Cell Res* 2004; 301: 280–292

38. Odenwald TRE, Roesch F, Schaefer F, Schmitt CP. The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats [Abstract]. *J Am Soc Neph* 2004; 15: 279

39. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–1800

40. Block GA, Zaun D, Smits G et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78(6): 578–589. doi: 10.1038/ki.2010.167

41. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Neph Dial Transp* 2010; 1 of 13 doi: 10.1093/ndt/gfq725

42. Yu Z, Gu L, Pang H et al. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Neph Dial* 2015; 5:77–82 doi: 10.1159/000380945

43. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Editorial: Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3):717–718

44. Liu C, Wan J, Yang Q et al. Effects of atorvastatin on warfarin-induced aortic medial calcification and systolic blood pressure in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28(5):535–538

45. Rajamannan N, Subramaniam M, Stock S et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005; 91(6):806–810

46. Kizu A, Shioi A, Jono S et al. Statins inhibit in vitro calcification of human vascular smooth muscle cells induced by inflammatory mediators. *J Cell Biochem* 2004; 93(5):1011–1019

47. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS et al. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3):592–597

48. Mundy G1, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446): 1946–1949

49. Gilmanov D, Bevilacqua S, Mazzone A, Glauber M. Do statins slow the process of calcification of aortic tissue valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(3):297–301

50. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006; 92(9):1207–1212

51. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1): 133–138

52. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127(23):2327–2335. doi: 10.1161/Circulationaha.113.001534

53. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Rosini S, Barbagallo M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus* 2005; 14(9):773–779

54. Review. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(5):817–824

55. Tanko LB, Qin G, Alexandersen P et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2005; 16(2):184–190

56. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1):57–68. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.039

57. Ariyoshi T, Eishi K, Sakamoto I et al. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Investig* 2006; 26(4):215–222

58. Addy Montes de Oca, Fatima Guerrero, Julio Martinez-Moreno et al. Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE* 2014; 9(2): doi.org/10.1371/journal.pone.0089525

59. Zelt JG, McCabe KM, Svajger B et al. Magnesium Modifies the Impact of Calcitriol Treatment on Vascular Calcification in Experimental Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 355(3):451–462. doi: 10.1124/jpet.115.228106

60. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N et al. Teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278:50195–50202

Сведения об авторах:

Егшатын Лилит Ваниковна, канд. мед. наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова 11, Российская Федерация, центр патологии околощитовидных желез. Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». 127473, Москва, ул. Делегатская 20,

стр. 1, Российская Федерация. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Lilit V. Egshatyan, MD, PhD.

Affiliations: Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20\1 Delegatskaya ul. Moscow, 127473, Russian Federation. E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru, Tel. +79268607955

Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед. наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Российская Федерация, центр патологии околощитовидных желез. Тел.: 8(495) 668-20-79 (4040), E-mail: nm70@mail.ru

Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD,
Affiliations: Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». E-mail: nm70@mail.ru, Tel. +7(495)6682079 (4040)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.01.2017

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 22.01.2017

Accepted for publication: 01.02.2018