

Коррекция гиперфосфатемии у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек и сложным случаем анемии. Клинический случай

В.В. Фомин✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Препараты железа и/или переливание крови в сочетании с инъекциями рекомбинантного человеческого эритропоэтина регулярно используются для коррекции почечной анемии, которая является частым осложнением терминальной стадии заболевания почек. Однако массивные переливания крови и неадекватное внутривенное введение препаратов железа могут привести к синдрому перегрузки железом, а анемия не всегда носит нефрогенный характер. Представлен редкий клинический случай пациента с терминальной стадией хронической болезни почек со сложным генезом анемии, находящегося на гемодиализе. Случай интересен тем, что назначение препаратов 1-й линии носило угрожающий жизни характер, а для коррекции минерально-костных нарушений препаратом выбора стал севеламер.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, железо, севеламер, гемодиализ

Для цитирования: Фомин В.В. Коррекция гиперфосфатемии у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек и сложным случаем анемии. *Консилиум Медикум*. 2024;26(1):62–66. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202777

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Correction of hyperphosphatemia in a patient with end-stage chronic kidney disease and a complex case of anemia. A clinical case

Victor V. Fomin✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Iron supplements and/or blood transfusions in combination with recombinant human erythropoietin injections are routinely used to correct renal anemia, which is a common complication of end-stage renal disease. However, massive blood transfusions and inadequate intravenous iron supplementation can lead to iron overload syndrome, and anemia is not always nephrogenic. A rare clinical case of a patient with end-stage chronic kidney disease with complex genesis of anemia, who is on hemodialysis, is presented. The case is interesting because the prescription of first-line drugs was life-threatening in nature, and sevelamer was the drug chosen for the correction of mineral-bone disorders.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, iron, sevelamer, hemodialysis

For citation: Fomin VV. Correction of hyperphosphatemia in a patient with end-stage chronic kidney disease and a complex case of anemia. A clinical case. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):62–66. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202777

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) стала серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, от нее, по оценкам ученых, страдают 5–10% населения Земли [1]. Прогрессирование до терминальной стадии ХБП (ТСХБП), необходимость заместительной почечной терапии и высокий уровень ежегодной смертности пациентов, находящихся на диализе, являются наиболее заметными исходами ХБП.

Выделенные KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 5 стадий развития ХБП служат для стратификации пациентов по степени нарушения функции почек и прогностическими маркерами развития сопутствующих заболеваний, а также направлены на выработку верной тактики ведения пациента. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений ХБП является расстройство фосфорно-кальциевого обмена. Нарушения минерального и костного обмена при ХБП (МКН-ХБП) приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), который характеризуется повышением уровня паратиреоидного гормона

(ПТГ). За счет уменьшения экскреции фосфора нефронами почек и по мере прогрессирования ХБП развивается гиперфосфатемия. Избыток фосфора в сыворотке крови приводит к гипокальциемии, что и стимулирует паращитовидные железы активно продуцировать ПТГ. У пациентов на ранних стадиях ХБП обычно не наблюдается никаких изменений уровней кальция и фосфатов в сыворотке, а уровни ПТГ могут лишь немного превышать референтные значения. В некоторых публикациях сообщается о повышении уровня фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у этих пациентов, что может помочь регулировать уровни фосфата и кальция в сыворотке [2]. FGF-23, по-видимому, не является острым постпрандиальным регулятором фосфатурии при ХБП, но неадекватная постпрандиальная гипокальциемия может представлять механизм ВГПТ при ХБП.

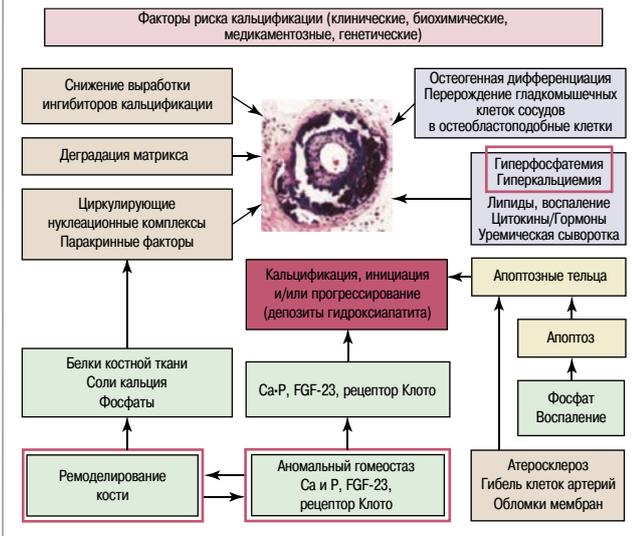
Однако фактически большинство пациентов с ХБП умирают в основном от сердечно-сосудистых заболеваний, а не от ТСХБП. Кальцификация коронарных артерий является грозным фактором, повышающим риск развития тяжелых

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

✉ **Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Рис. 1. Патофизиология внекостной кальцификации у пациентов с ХБП.



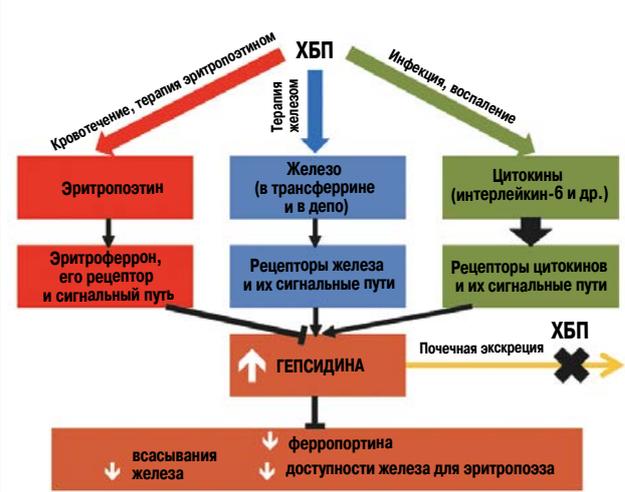
поражений сердечно-сосудистой системы и летального исхода. Известно, что сердечно-сосудистая кальцификация поражает пациентов на додиализной и диализной стадиях ХБП: развиваясь на ранних стадиях ХБП, ухудшает состояние пациента и способствует еще большему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД), что приводит к быстрому развитию терминальной почечной недостаточности [3].

Ведущей причиной внекостной кальцификации у пациентов с ХБП является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. G. Соен и соавт. при обследовании гемодиализных пациентов выявили, что высокие уровни ПТГ ассоциированы с выраженным проявлением кальцификации коронарных артерий [4]. В настоящее время точные механизмы ускоренного развития внекостной кальцификации у пациентов с ХБП до конца не изучены, однако такое состояние можно рассматривать как результат комплекса одновременно происходящих процессов (рис. 1) [5].

Известно, что повышение уровней фосфора и кальция в сыворотке крови может приводить к активации клеточных и тканевых механизмов кальцификации. Гладкомышечные клетки подвергаются апоптозу, в них определяются ядра минерализации. Развивающийся на фоне ХБП костно-минеральный дисбаланс ускоряет процесс минерализации, что также вторично приводит к быстрому развитию кальцификации коронарных сосудов [6].

Внедрение эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС) для лечения анемии при почечной недостаточности привело к существенному снижению потребности в переливании крови у пациентов с ТСХБП [7]. Кроме того, анемия является частым и ранним осложнением хронических недиализных заболеваний. Анемия при ХБП возникает не только из-за дефицита эритропоэтина, но также характеризуется дефицитом железа из-за плохой абсорбции железа в кишечнике и низкого уровня ферритина [8–10]. По данным Национального исследования здоровья и питания 1988–2004 гг. (США), ферритин <100 мкг/л, насыщение трансферрина <20% наблюдались у большинства пациентов со сниженной функцией почек [11]. У пациентов с ТСХБП снижение абсорбции железа, вероятно, является следствием чрезмерной продукции регуляторного гормона железа гепсидина. Возможно, это происходит из-за повышенного уровня интерлейкина-6 или других провоспалительных цитокинов, вырабатываемых при ТСХБП [12–14]. Стоит отметить, что гепсидин играет ключевую роль в регуляции метаболизма железа. Гепсидин ингибирует освобождение железа из макрофагов (из старых эритроцитов и ферритина), гепатоцитов и энтероцитов

Рис. 2. Патогенез нарушения регуляции железа при ХБП [16].



Примечание. Показаны стимулируемые гепсидином эффекты воспаления и лечения препаратами железа, эффект увеличения гепсидина за счет снижения СКФ и противодействие супрессивному эффекту эритропоэтина и эритроферрона на продукцию гепсидина. Концентрация гепсидина в плазме обычно высокая, что приводит к снижению ферропортина на клеточных мембранах, таким образом происходит ингибирование всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и уменьшение доступности железа для эритропоэза.

двенадцатиперстной кишки путем связывания с ферропортином. При отсутствии ферропортина выход железа из энтероцитов, гепатоцитов и макрофагов блокирован. Таким образом, гепсидин снижает уровень всасывания железа в кишечнике и уровень освобождаемого железа из гепатоцитов и макрофагов, что приводит к низкому уровню железа в плазме и повышению в тканях (рис. 2) [15, 16].

Имеются убедительные доказательства того, что внутривенную терапию железом следует назначать в качестве стандартной терапии дефицита железа в сочетании с терапией ЭСС или до нее при анемии при ХБП, а также для поддержания адекватных запасов железа у диализных пациентов [17–19], и практически у всех пациентов на гемодиализе, получающих ЭСС, можно назначать парентерально (внутривенно) железо, чтобы обеспечить достаточное его количество во время терапии. Показано, что концентрации гемоглобина и ферритина значительно увеличиваются у пациентов с ХБП после внутривенного введения железа по сравнению с пероральной терапией [20].

Однако, помимо прямого влияния парентерального добавления железа на гемоглобин, у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих ЭСС, имеется относительно мало информации о долгосрочных клинических преимуществах или неблагоприятных последствиях приема железа [21]. Это создает клиническую дилемму при балансировании необходимости улучшения гемоглобина и предотвращения перегрузки железом.

Представлен сложный клинический случай анемии и минерально-костных нарушений у пациента с ТСХБП, находящегося на гемодиализе.

Клинический случай

Мужчина 65 лет поступил в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра в январе 2023 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость, вялость, головокружение, боль в грудной клетке, животе в течение последних трех месяцев, потемнение кожных покровов. Семейный анамнез не отягощен. Курит в течение 15 лет.

Из анамнеза известно, что у пациента ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕР1 4,56 мл/мин/1,73 м²). Постоянный гемодиализ с июня 2022 г. Жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость, повышение артериального давления (АД) до 165/100 мм рт. ст. появились в 2009 г., по поводу чего обра-

щался к врачу-терапевту по месту жительства. В ходе обследования поставлен диагноз «гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии, 3-й степени, риск 3; атеросклероз коронарных, церебральных артерий, аорты; гиперхолестеринемия; избыточная масса тела 1-й стадии (индекс массы тела – 33,8 кг/м²); СД 2-го типа (СД 2); стеатоз печени; макроцитарная анемия (гемоглобин – Hb 105 г/л)». В том же году впервые выявлены повышение концентраций трансаминаз и мочевой кислоты в крови, диагноз «гепатит неуточненной этиологии» не подтвердился. Лечился витамином В₁₂ с неустойчивым эффектом, гипотензивные и иные лекарственные средства не принимал. В течение года стал отмечать одышку, отеки голеней, по поводу чего также обращался в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства. По результатам электрокардиографии поставлен диагноз «пароксизмальная аритмия», по рекомендации врача начал принимать амиодарон. Со слов пациента в тот период стал ощущать улучшение состояния.

В 2018 г. отметил выраженные отеки голеней и стоп, повышение АД до 200/120 мм рт. ст., жалобы на снижение диуреза. Амбулаторное обследование выявило повышение креатинина до 210 мкмоль/л, уровень HbA_{1c} 7,6%, анемия сохранялась (90 г/л). Назначена терапия петлевыми диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, таблетками Метформина 2000 мг/сут. Терапию принимал нерегулярно, при повышении АД принимал таблетки Каптоприл 25 мг разово. При проведении диуретической терапии отметил улучшение состояния, через какое-то время прекратил принимать антигипертензивную и сахароснижающую терапию, отечный синдром выражен слабо.

В 2019 г. находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом «ГБ III стадии, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, риск 4, кризовое течение; неосложненный гипертонический криз от 9.08.2018; ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, II функциональный класс (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А; II ФК; диабетическая нефропатия; нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 87 г/л)». Переведен в нефрологическое отделение, поставлен диагноз ХБП 3А стадии (СКФ 45,2 мл/мин). При выписке уровень мочевины составил 7,7 мм/л, креатинина – 152 мкм/л, состояние удовлетворительное. В дальнейшем рекомендовано продолжить лечение амбулаторно у кардиолога, нефролога и эндокринолога. Рекомендованных специалистов посещал нерегулярно, состояние оставалось удовлетворительным. Рекомендованную терапию принимал нерегулярно. В течение 2020 г. самостоятельно похудел на 12 кг, отказался от табакокурения.

С 2021 г. стал отмечать значительные отеки, генерализованный неспецифический кожный зуд, боли в костях и суставах, бессонницу, запоры, выраженную слабость, озноб. Самостоятельное мочеиспускание присутствовало, однако суточный диурез был значительно снижен. По причине сохраняющихся жалоб обратился к нефрологу по месту жительства, в ходе амбулаторного лечения направлен на стационарное, где ему постановлен диагноз «ИБС: стенокардия напряжения II ФК, ХСН 2А; ГБ III стадии, АГ 3-й степени, риск 4; избыточная масса тела; СД 2, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5%; ХБП С4 стадии, альбуминурия А2; риск 4 (очень высокий); нефрогенная анемия средней степени тяжести (Hb 85 г/л)». В ходе обследования впервые выявлено повышение ПТГ (93 пг/мл), неорганического фосфора (1,83 ммоль/л), снижение уровня витамина D (24 нг/мл), постановлен диагноз ВГПТ. К основному лечению добавлены внутривенные вливания парикальцитола. Терапия сохраняющейся анемии витамином В₁₂ без положительной динамики. Проведено исследование костного мозга, признаков гемобластоза не найдено, определялась гиперпролиферация красного ростка. По результатам УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 18.10.2021 постав-

лен диагноз «поликистозная болезнь почек». По результатам эхокардиографии установлена ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ФВ 39%). К основному лечению добавлен дапаглифлозин. При выписке пациент отмечал значительное улучшение состояния, уровень Hb увеличился до 103 г/л, рекомендовано было обратиться к гематологу для прохождения обследования. Однако после выписки рекомендованное лечение принимал нерегулярно: гипотензивная терапия носила эпизодический характер, рекомендованных специалистов не посещал за исключением терапевта по месту жительства.

В мае 2022 г. по каналу скорой медицинской помощи поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу отека легких, резко сниженного диуреза, анасарки. Уровень креатинина достиг 800 мкмоль/л, СКФ 6 мл/мин/1,73 м². Пациенту начата терапия программным гемодиализом на перманентном катетере. 01.06.2022 сформирована артериовенозная фистула в нижней трети левого предплечья. Через 5 дней пациент был стабилизирован и переведен в нефрологическое отделение. 07.06.2022 развился тромбоз фистулы, в результате чего пациенту сформирована новая фистула, которая также тромбировалась спустя 6 мес. С ноября 2022 г. регулярно получал гемодиализ на перманентном катетере 3 раза в неделю. Для коррекции анемии назначены внутривенное переливание 1 единицы эритроцитов 1 раз в месяц и внутривенно введение препаратов железа 2 раза в неделю (200 мг/нед), которое через месяц заменили на таблетированный комплекс β-железа (III) оксигидроксида 1500 мг/сут. Состояние пациента улучшилось, уровень гемоглобина вырос. Однако с этого момента пациент стал эпизодически отмечать боли в животе, а кожа приобрела бронзовый оттенок.

При поступлении в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского клинического центра температура тела 36,8°C, частота сердечных сокращений 80 уд/мин и АД 151/80 мм рт. ст. Визуально определялась гиперпигментация кожи в подмышечной и паховой областях, расширение вен шеи. При аускультации сердца выслушивался систолический шум в митральной области, тоны сердца приглушены, аритмичны. При пальпации: край печени выступает на 3 см, край упругий. Отмечалась выраженная болезненность верхних отделов живота, особенно в правом подреберье и области селезенки. Лабораторные исследования: уровень гемоглобина 62 г/л, гиперхромная анемия. Общее количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов 2,09×10¹²/л, 2,99×10⁹/л и 54×10⁹/л соответственно, среднее МСН 40 пг, ретикулоциты 0,2%. Уровень креатинина в сыворотке крови 561 мкмоль/л, сывороточный ферритин 1013 нг/мл с насыщением трансферрина на уровне 85,8%.

При исследовании уровня ПТГ в крови от 30.01.2022 обнаружено его повышение – 786 пг/мл, тиреотропный гормон – 1,5 мМЕ/мл, свободный тироксин (Т4) – 11,3 пмоль/л. Общий анализ мочи от 25.01.2022: моча мутная, обнаружена микрогематурия (25 эр/мкл). При биохимическом исследовании крови от 25.01.2022 выявлено повышение уровней следующих показателей: кальций общий – 1,8 ммоль/л, фосфор – 2,61 ммоль/л, альбумин – 27 г/л, щелочная фосфатаза – 297 Ед/л (N 60–275), креатинин – 346 мкмоль/л (N 53–115), мочевины – 16,7 ммоль/л (N 2,2–7,2), общий кальций – 3,49 ммоль/л (N 2,15–2,57), HbA_{1c} – 6,3%, глюкоза крови натощак – 8,6 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин – 5,56 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,15 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,76 ммоль/л, триглицериды – 1,41 ммоль/л.

На электрокардиографии мерцательная аритмия с частотой желудочковых сокращений – 105/мин. При эхокардиографии обнаружено расширение всех камер сердца, ФВ левого желудочка – 32%. На УЗИ органов брюшной полости отмечались гепато- и спленомегалия, обедненный сосудистый рисунок печени, расширение portalной и селезен-

ночной вен, поликистозная болезнь почек. Проведена пункционная биопсия печени с гистологическим заключением: признаки гемохроматоза печени в стадии формирующегося пигментного цирроза, отложение железа по перипортальным трактам, формирование ложных долек и септ. Содержание железа в ткани печени 6870 мкг/г сухого вещества. В результате генетического исследования обнаружена гомозиготная мутация локуса *HFE* C282Y. Биопсия костного мозга выявила его гиперплазию, а окрашивание железа в костном мозге выявило сильно положительное внеклеточное отложение железа, сидеробласты составляли 5% измеренных эритробластов.

Заключение рентгеновской денситометрии предплечья: в средней трети лучевой кости (33%) наблюдается умеренное снижение минеральной плотности кости (остеопения). Z-критерий – в пределах ожидаемых возрастных показателей. Заключение УЗИ параситовидных желез: в проекции параситовидных желез образований не выявлено, размеры не увеличены.

Лечение пациента включало гемодиализ и коррекцию анемии: дефероксамина 50 мг/кг внутривенно в течение 8 ч 3 раза в неделю перед каждым эпизодом прерывистого гемодиализа. Для коррекции костно-минерального обмена комплекс β-железа (III) оксигидроксида заменен на препарат севеламер 800 мг 3 раза в сутки. В течение месяца уровень ферритина в сыворотке пациента постепенно снизился до 602 нг/мл, а насыщение трансферрина снизилось с 85,8 до 67,1%, уровень гемоглобина составил 115 г/л, ретикулоцитов 3%. В последующий год достигнуто снижение уровня ферритина до 120 нг/мл, на фоне чего стали менее выраженными явления сердечной недостаточности (ФВ 44%) и цитолитического синдрома, восстановилась синтетическая функция печени. На фоне терапии севеламером 24 000 мкг/сут, сохранялась умеренная гипокальциемия (Са скорр. 1,93 ммоль/л), нормофосфатемия (1,08 ммоль/л), ПТГ составил 118 пг/мл.

Сформирован клинический диагноз. Основной: ИБС – стенокардия напряжения II ФК, ХСН 2А со сниженной ФВ (32%); ГБ III стадии, АГ 3-й степени, риск 4; фибрилляция предсердий, постоянная форма; избыточная масса тела; СД 2, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5%; первичный гемохроматоз (гомозиготная мутация локуса *HFE* C282Y) с поражением печени и селезенки. Сочетанный: гиперхромная анемия сложного генеза (вследствие перегрузки железом) средней тяжести. Осложнения: диабетическая нефропатия; ХБП С5Д (СКФ СКД-ЕР1 4,56 мл/мин/1,73 м²), программный гемодиализ; постановака перманентного катетера 03.11.2022; ВГПТ.

Обсуждение

МКН-ХБП являются широко распространенными прогрессирующими осложнениями ХБП и характеризуются системным нарушением минерального и костного обмена. Анемия является частым осложнением ХБП и связана со многими неблагоприятными клиническими последствиями. Особенностью данного клинического наблюдения стало сочетание гемохроматоза с анемией сложного генеза, наличие которой сильно затруднило постановку диагноза и осложнило течение основного заболевания. При выявлении синдрома перегрузки железом (СПЖ) на фоне анемии предполагался вторичный характер заболевания. Однако анемия оказалась гипопластической – с низким уровнем ретикулоцитов, что нехарактерно для вторичного СПЖ. ЭСС и адьювантная терапия препаратами железа представляют собой основной метод лечения анемии при ХБП. Однако у пациента лечение этих состояний классическим методом невозможно. Первичный гемохроматоз диагностируется при наличии СПЖ и обнаружении мутации гена *HFE*. Генетический дефект можно выявить уже при рождении. Тем не менее имеется длительный бессимптомный период, когда

происходит повышенное всасывание железа в кишечнике и отложение его в тканях. Клинические проявления болезни дебютируют обычно в зрелом возрасте. В целом уровень сывороточного ферритина и насыщенность трансферрина – наиболее распространенные и легко доступные исследования для мониторинга уровня железа *in vivo*. Вторичный гемохроматоз при гемодиализе у пациентов встречается редко, но СПЖ распространен в популяциях с ТСХБП.

В 1978 г. Т. Pitts и соавт. сообщили о перегрузке железом (гемосидерозе), вторичной по отношению к парентеральной терапии железом, у 24 пациентов, получавших лечение поддерживающим гемодиализом. Однако гемохроматоз или дисфункция органов, вторичная по отношению к отложениям железа в тканях, не были отмечены ни у одного пациента, за исключением случаев, когда введение железа превышало общее количество 2,5 г [22]. Исследование 172 пациентов с ТСХБП, находящихся на гемодиализе, с почечной анемией показало, что распространенность гемохроматоза с мутацией гена *HFE* достигает 41,3% [23]. Однако исследований, изучающих заболеваемость вторичным гемохроматозом, не проводилось.

ЭСС и препараты железа рекомендуются многими руководствами по лечению анемии, связанной с ХБП и болезнями крови. Трансфузионная терапия рекомендуется в качестве неотложного лечения анемии [21]. Показано, что добавки железа, особенно внутривенное введение железа, усиливают действие рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Однако это увеличивает риск перегрузки железом при неправильном введении и плохом контроле за состоянием железа у пациента.

Использование препарата севеламера для коррекции МКН-ХБП в данном клиническом случае оказалось наиболее оправданным. Севеламер – фосфат-связывающий агент, который действует в кишечнике. Его использование связано с более низкой сердечно-сосудистой смертностью. В значительной степени этот эффект обусловлен его способностью связывать фосфаты, снижением его адаптивных механизмов, таких как FGF23 и ПТГ, а также тем, что препарат не содержит кальций. За более чем 10-летний опыт применения севеламера продемонстрирован ряд эффектов, обусловленных способностью препарата связывать другие молекулы в кишечнике, опосредованно снижая сердечно-сосудистые осложнения. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, фенолов, мочевой кислоты или эндотоксинов, которые имеют кишечное происхождение, по-видимому, способствует снижению воспалительного статуса и окисления у этих пациентов, тем самым оказывая существенное влияние на конкретные клинические аспекты, такие как анемия, кальцификация сосудов, атерогенез и эндотелиальная дисфункция, и положительно влияя на выживаемость пациентов с ХБП [24].

Исследование, проведенное А. Covic и соавт., продемонстрировало, что концентрация фосфора в сыворотке значительно снижалась по сравнению с исходным уровнем в группах лечения как комплексом β-железа (III) оксигидроксида, так и севеламера карбонатом (Селамерекс®), независимо от наличия диабета у пациента в анамнезе. Никаких клинически значимых изменений в концентрациях в сыворотке крови глюкозы, 25(OH)D, 1,25(OH)2D или интактного ПТГ не наблюдалось у пациентов с диабетом и без него в обеих группах лечения. Комплекс β-железа (III) оксигидроксида является эффективным фосфат-связывающим средством у пациентов с СД, с меньшим количеством принимаемых таблеток по сравнению с севеламера карбонатом [25]. Однако комплекс β-железа (III) оксигидроксида не всегда хорошо переносится у таких пациентов, помимо СПЖ иногда наблюдается гиперкальциемия. Данный побочный эффект отсутствует у препаратов севеламера карбоната.

Секвестранты желчных кислот – это препараты, снижающие уровень холестерина, которые также улучшают глике-

мический контроль у людей с СД 2. Механизм эффекта снижения уровня глюкозы не известен, но предполагается, что он опосредован увеличением секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Н. Nerild и соавт. в последнем наблюдении оценивали эффекты севеламера в снижении уровня глюкозы, включая ГПП-1, у людей с СД 2. Севеламер, как секвестрант желчных кислот, улучшал чувствительность к инсулину и чувствительность β -клеток к глюкозе. Кроме того, было показано, что вызванное севеламером улучшение чувствительности β -клеток к глюкозе является ГПП-1-зависимым [26]. А значит применение севеламера у пациентов с СД в анамнезе становится более оправданным.

Существует мнение, что севеламер вызывает повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как представляет собой фосфат-связывающую смолу. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Н. Shakeri и соавт. показали, что повреждение ЖКТ у пациентов с ХБП в группах имело схожие характеристики независимо от присутствия или отсутствия севеламера в лечении, что ставит под сомнение приписываемое севеламеру побочное действие. Врачи должны быть осторожны в том, чтобы не упустить другие причины повреждения ЖКТ и неоправданно не прекратить лечение [27].

Препарат севеламер выпускается в двух лекарственных формах – в таблетках и саше. Форма саше обладает рядом преимуществ. Порошок для приготовления суспензии растворяется в 60 мл воды, что снижает водную нагрузку у пациентов на гемодиализе, а также удобно в применении среди пациентов с дисфагией или фагофобией.

Заключение

Клинический случай демонстрирует драматические последствия отсутствия самоконтроля и адекватного врачебного наблюдения пациента с самого начала манифестации заболеваний. Врачебный контроль на ранних стадиях ХБП, рационально выбранная терапия могли бы препятствовать развитию и прогрессированию нарушений фосфорно-кальциевого обмена. На поздних стадиях ХБП терапия севеламером показала эффективное снижение уровня ПТГ, в то же время назначение фосфат-связывающих препаратов на ранних этапах видится оправданным в части сдерживания развития кальцификации сердечно-сосудистой системы, снижения рисков развития осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. *BMJ*. 2006;332(7541):563-4. DOI:10.1136/bmj.332.7541.563
- Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3391-3. DOI:10.1093/ndt/gfn438

- Qunibi WY. Cardiovascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2007;20(2):134-8. DOI:10.1111/j.1525-139X.2007.00260.x
- Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2010;11(10):1-9. DOI:10.1186/1471-2369-11-10
- Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. *Врач*. 2012;(7):2-8 [Volgina G, Seleznev D, Balkarova O, Lovchinsky E. Extrasosseous calcification in patients with chronic kidney disease. *Vrach*. 2012;(7):2-8 (in Russian)].
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):2959-64. DOI:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-8. DOI:10.1056/NEJM198701083160203
- Carter RA, Hawkins JB, Robinson BH. Iron metabolism in the anaemia of chronic renal failure. Effects of dialysis and of parenteral iron. *Br Med J*. 1969;3(5664):206-10. DOI:10.1136/bmj.3.5664.206
- Milman N. Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol*. 1982;17(2):77-81.
- Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):141-9. DOI:10.1093/ndt/gfg493
- Fishbane S, Pollack S, Feldman HJ, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61. DOI:10.2215/CJN.01670408
- Kuragano T, Shimomura Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):534-40. DOI:10.1159/000312381
- Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1384-7. DOI:10.2215/CJN.02190309
- Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1051-6. DOI:10.2215/CJN.05931108
- Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошин А.Н. Гемохроматоз – современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):107-12 [Vloshina NB, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshin AN. Hemochromatosis – modern condition of the problem. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2018;90(3):107-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018903107-12
- Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hepcidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016;36(2):87-93. DOI:10.1016/j.semnephrol.2016.02.001
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5 Suppl. 3):S11-145. DOI:10.1053/j.ajkd.2006.03.010. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):518.
- Macginnley R, Walker R, Irving M. KHA-CARI Guideline: use of iron in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(12):747-9. DOI:10.1111/nep.12139
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89(1):28-39. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.002
- Charytan C, Qunibi W, Bailie GR; Venofer Clinical Studies Group. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2005;100(3):c55-62. DOI:10.1159/000085049
- KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia In Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):279-335.
- Pitts TO, Barbour GL. Hemosiderosis secondary to chronic parenteral iron therapy in maintenance hemodialysis patients. *Nephron*. 1978;22(4-6):316-21. DOI:10.1159/000181469
- Brown MC, Gaffney D, Gemmell C, et al. Hemochromatosis gene mutations and treatment of anemia in patients on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2009;13(4):460-6. DOI:10.1111/j.1542-4758.2009.00378.x
- Almasi M, Hajjalimi B. Comparing the effect of sevelamer carbonate versus sevelamer hydrochloride on blood level cholesterol, triglyceride and uric acid in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Parathy Dis*. 2020;8:e11173.
- Covic A, Ketteler M, Rastogi A, et al. Efficacy and Safety of SuCroferic Oxyhydroxide (Velphoro®; Pa21) and Sevelamer Carbonate in Haemodialysis Patients With or Without Diabetes: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Study. Conference: ERA-EDTA. 2014.
- Nerild HH, Bronden A, Haddouchi AE, et al. Elucidating the glucose-lowering effect of the bile acid sequestrant sevelamer. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(4):1252-63. DOI:10.1111/dom.15421
- Shakeri H, Panarelli NC. Patterns of gastrointestinal injury in patients with chronic kidney disease: Comparison of cases with and without sevelamer crystals. *Histopathology*. 2024;84(4):624-32. DOI:10.1111/his.15104

Статья поступила в редакцию /
The article received:
01.03.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU