

Renālā osteodistrofija

Ināra Ādamsone, Dmitrijs Babarikins

Hroniska nieru mazspēja (HNM) izraisa minerālmaiņas traucējumus, kas ietekmējot kaulu struktūru un vielmaiņu tajos. Sasniedzot HNM terminālo fāzi un sākot nieru aizstājterapiju, histoloģiskas pārmaiņas kaulu struktūrā ir gandrīz visiem HNM slimniekiem.

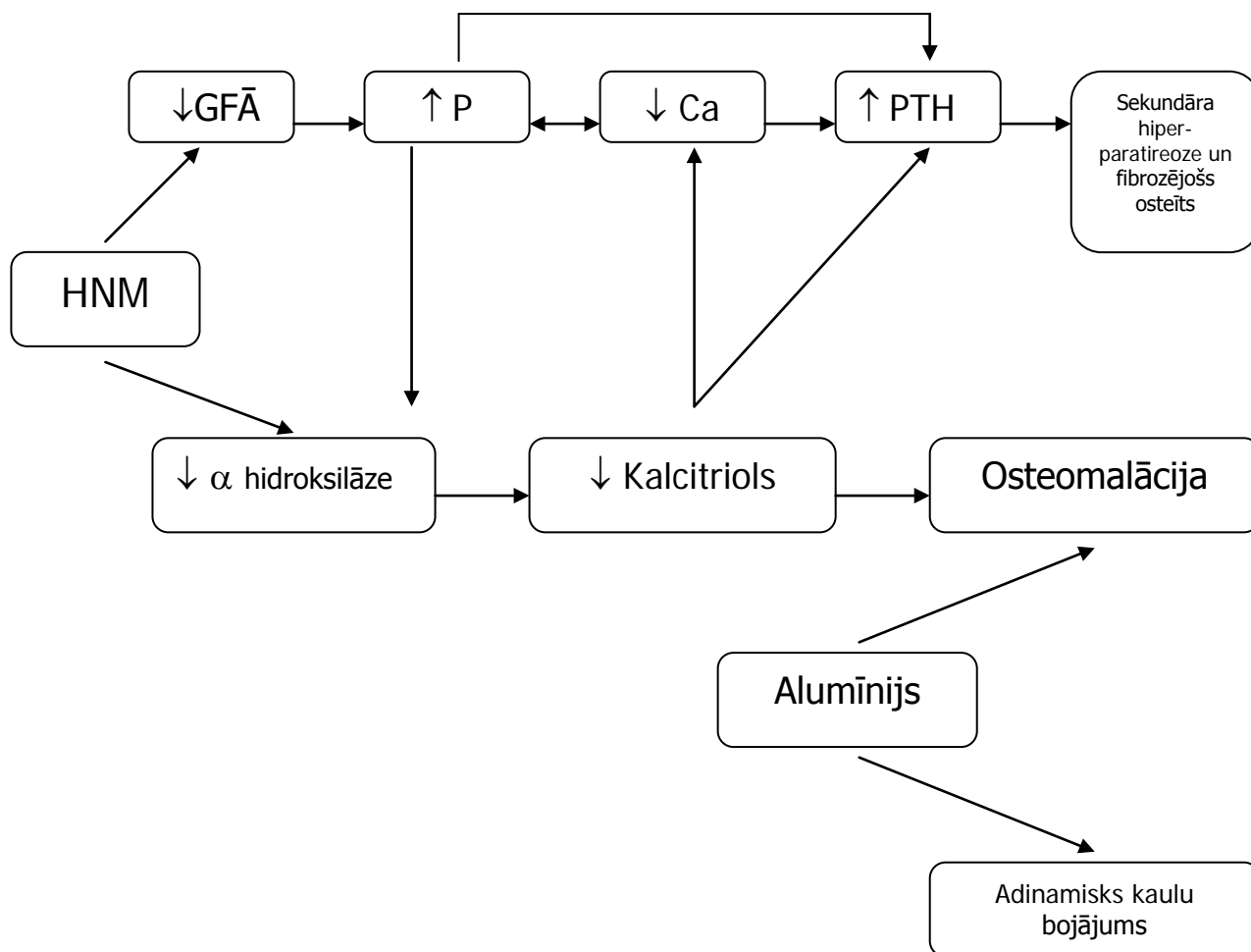
Kaulu sāpes, biežāki kaulu lūzumi un skeleta deformācija, renālai osteodistrofijai progresējot, kļuvuši par vienu no galveniem sliktas pašsajūtas un dzīves kvalitātes pasliktināšanās cēloņiem šiem slimniekiem hemodialīzes (HD) terapijas laikā.

Šķir vairākas renālās osteodistrofijas formas: sekundāru hiperparatireozi, visbiežāk vērojamo renālās osteodistrofijas formu, lēnas aprites vai adinamisku kaulu bojājumu (AKD) un osteomalāciju (OM), kā arī jauktu HNM kaulu bojājumu.

Renālās osteodistrofijas patoģenēze ir sarežģīts process, kas ietver daudzu faktoru mijiedarbību, kuŗas gaitā attīstās tā vai cita HNM izraisīta kaulu bojājuma forma (sk. 1. shēmu).

1. shēma

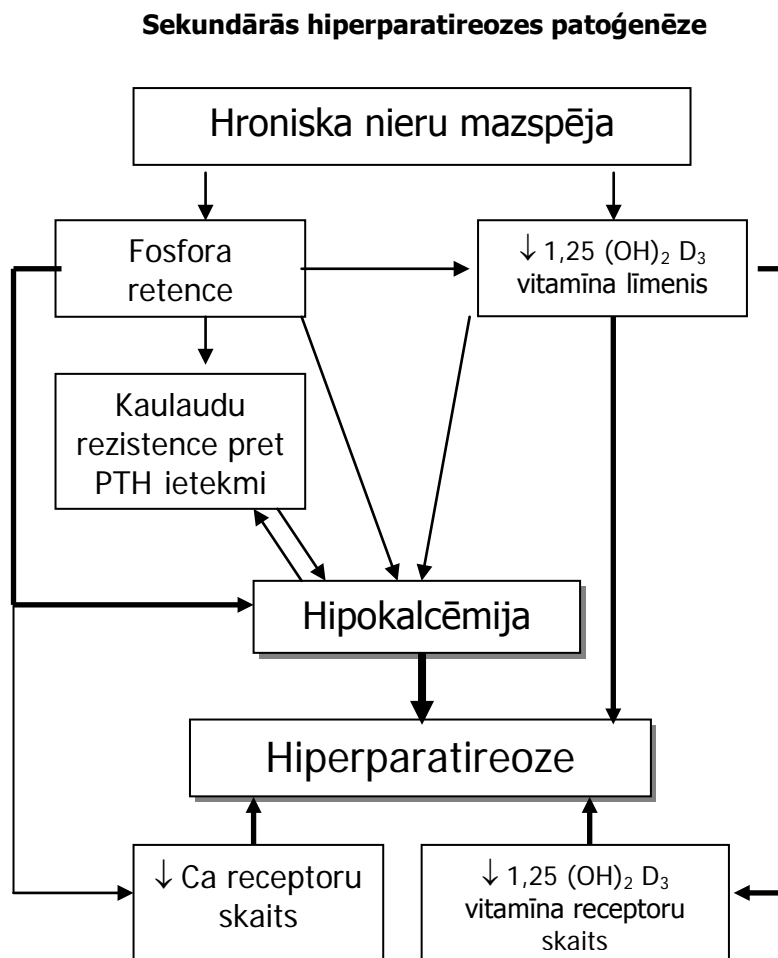
Renālās osteodistrofijas patoģenēze



Sekundāra hiperparatireoze

Epitēlijķermenīšu šūnu hiperplāzija un paaugstināts parathormona (PTH) līmenis serumā visnopietnāk ietekmē divvalento katjonu metabolismu HNM slimniekiem. Paaugstinātu PTH līmeni serumā konstatē pat nelielas vai mērenas HNM gadījumā [glomerulu filtrācijas ātrumam (GFĀ) mazinoties < 60 ml/min). Kalcija, 1,25-dihidroksi-D₃ vitamīna (kalcitriola) un fosfora līmenis serumā ir trīs galvenie PTH sintēzi noteicošie faktori cilvēka organismā (sk. 2. shēmu).

2. shēma



Kalcija nozīme sekundārās hiperparatireozes attīstībā.

Kalcija koncentrācija serumā ir galvenais faktors, kas noteic PTH sintēzi un sekrēciju. Jau agrīnās HNM gadījumā, mazinoties funkcionējošo nefronu skaitam, mazinās 1 α -hidroksilāzes (enzīma, kas nepieciešams D vitamīna aktīvās formas kalcitriola sintēzei) producēšana nierēs un turpmāka kalcitriola sintēze nieru proksimālo kanāliņu epitēlijšūnās. Zemas kalcitriola sintēzes apstākļos mazinās aktīvā kalcija uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā un attīstās hipokalcēmija, kas ierosina pastiprinātu PTH sintēzi.

Pastāv negatīva korelācija starp kalcija koncentrāciju ekstracelulārā telpā un hormonskrēciju. Tomēr ir būtiski atcerēties, ka hiperkalcēmija pilnībā nenomāc PTH veidošanos - pat augstas kalcija koncentrācijas gadījumā joprojām konstatē bazālu PTH sekrēciju.

90. gadu sākumā tika klonēts kalcija receptors uz epitēlijķermenīšu šūnu membrānas, ar kuņa palīdzību tiek regulēta PTH sekretoriskā atbilde uz kalcija koncentrācijas svārstībām. HNM gadījumā kalcija receptoru skaits uz

epitēlijķermenīšu virsmas ir mazināts vairāk nekā par 50%. Tādējādi, lai adekvāti nomāktu PTH sekrēciju, nepieciešama lielāka kalcija koncentrācija serumā (to apzīmē ar speciālu terminu – kalcija sliekšņa novirze pa labi).

D vitamīna nozīme sekundārās hiperparatireozes attīstībā

Nieru mazspējai progresējot, pakāpeniski mazinās nieru audu spēja sintezēt D vitamīna aktīvo formu kalcitriolu. Gandrīz visas savas funkcijas kalcitriols veic, darbojoties caur kalcitriola receptoriem audos. Pierādīts, ka HNM apstākļos mazinās arī kalcitriola receptoru skaits uz epitēlijķermenīšu virsmas, kā arī kalcitriola receptoru saistītspēja. Mazinātais D vitamīna receptoru skaits padara epitēlijķermenīšus mazāk jutīgus pret kalcitriola iedarbību. Savukārt kalcitriola terapija var palielināt D vitamīna receptoru saistītspēju epitēlijķermenīšos urēmijas gadījumā.

HNM apstākļos konstatē audu rezistenci pret kalcitriola iedarbību. Arī to noteic kalcitriola receptoru aktivitātes pakāpe. Ir pētījumi, kas liecina, ka HNM slimnieku plazmas ultrafiltrāts mazina D vitamīna receptora spēju saistīties ar DNS. Bet kalcitriola terapija tos stabilizē, un pagarinās to mūža ilgums. Konkrētais urēmiskais toksīns, kas nomāc kalcitriola receptora aktivitāti, vēl pilnībā nav indentificēts.

Kalcitriols tieši kontrolē PTH sintēzi arī gēnu transkripcijas līmenī. Pazemināts kalcitriola līmenis serumā un mazs D vitamīna receptoru skaits epitēlijķermenīšu šūnās izraisa pastiprinātu PTH gēna ekspresiju un tai sekojošu PTH sintēzes palielināšanos.

Fosfors un epitēlijķermenīšu funkcija

Fosfora maiņas traucējumi – fosfora retence un hiperfosfatēmija – ir viens no galveniem sekundārās hiperparatireozes cēloņiem HNM slimniekiem. Hiperfosfatēmijas apstākļos mazinās kalcitriola sintēze nierēs un veidojas hipokalcēmija. Bez tam augsts fosfora līmenis serumā var tieši veicināt PTH sintēzi un epitēlijķermenīšu šūnu proliferāciju neatkarīgi no kalcija un kalcitriola līmeņa serumā. Taču jāatzīmē, ka visi šie mehānismi ir cieši savstarpēji saistīti un neizslēdz cits citu.

Pierādīts, ka akūta fosfora retence pazemina kalcija līmeni serumā. Progresējot HNM, GFĀ mazinoties < 25 ml/min, gandrīz visiem slimniekiem novēro hiperfosfatēmiju un lielam vairumam – hipokalcēmiju. Tās cēloņi var būt dažādi – mazinās organisma spēja regulēt kalcēmiju, reaģējot ar kalcija tubulārās reabsorbcijas pārmaiņām, turklāt hiperfosfatēmijas apstākļos notiek kalcija sāļu precipitācija mīkstos audos kalcija fosfāta veidā. Iespējams, ka mazinās arī kalcija atbrīvošanās no kaula.

Hiperfosfatēmijas apstākļos mazinās 1α -hidroksilāzes un kalcitriola sintēze nierēs. Terminālas nieru mazspējas gadījumā kalcitriola sintēzes traucējumi un sekojoša hipokalcēmija ir stimulē PTH sekrēcijai un epitēlijķermenīšu šūnu proliferācijai.

Taču pēdējos gados arvien vairāk pierādījumu ir hipotēzei, ka hiperfosfatēmija tieši, neatkarīgi no kalcitriola līmeņa serumā un kalcēmijas pakāpes var ietekmēt PTH sekrēciju. To pierādījuši vairāki pētījumi, kuŗos, HNM slimniekiem uzturā krasi ierobežojot produktus ar lielu fosfora daudzumu, mazinājās hiperfosfatēmija un pazeminājās PTH līmenis serumā, taču nemainījās kalcija un kalcitriola koncentrācija.

Kaulu metabolisms sekundārās hiperparatireozes gadījumā

Katrā konkrētā laika brīdī tikai apmēram 10–20% kopējās kaulu virsmas tiek iesaistīta t.s. kaula atjaunošanā (remodelēšanā). "Veco" kaulu noārda īpašas kaulu resorbējošas šūnas - osteoklasti, bet resorbcijas dobumu vietā osteoblasti – kaulu veidojošās šūnas – veido "jaunu" kaulu. Skeleta masas un strukturālās integritātes nodrošināšanai būtiski ir uzturēt līdzsvaru starp kaula noārdīšanos un veidošanos.

Augsts cirkulējošā PTH līmenis krasi paātrina kaulu metabolismu. Hiperparatireozes apstākļos trabekulāro kaulu virsmas lielākā daļā notiek kaula rezorbcija un jauna kaula veidošanās, osteoklastu un osteoblastu skaits un to aktivitāte palielinās. Paātrināta kaulu metabolisma apstākļos jaunveidotā kaula struktūra ir izmainīta - plātnišveida (lamelāras) kaulu struktūras vietā vēro izmainīta vijņveida kaula veidošanos. Paātrinātu kaulu metabolismu parasti pavada arī dažādas pakāpes peritrabekulāra fibroze (fibrozējošs osteīts). Konstatēta cieša saistība starp epitēlijķermenīšu lielumu, masu un PTH koncentrāciju serumā, no vienas puses, un fibrozējošā osteīta attīstības pakāpi, aktīvo kaula šūnu skaitu un kaulu rezorbcijas intensitāti, no otras puses. Ja kaulu noārdīšanās notiek straujāk nekā jauna kaula veidošanās, mazinās arī kaula masa – veidojas osteoporoze.

Vairumam pacientu hiperparatireozes izraisītās pārmaiņas kaulos neizraisa acīm redzamus klīniskus simptomus. Smagākos gadījumos slimnieki sūdzas par kaulu sāpēm. Sekundāra kaulu masas mazināšanās (osteoporoze) var palielināt kaulu lūzumu risku, pārsvarā ir skeleta vietās, kur prevalē trabekulārie kauli - mugurkaula skriemeļos, augšstilba proksimālā daļā un apakšdelma distālā daļā.

Īpaši liels sekundārās hiperparatireozes ir bērniem, sievietēm menopauzē, slimniekiem ar tubulointerstiālu nieru bojājumu un ļoti lēni progresējošu HNM.

Sekundārās hiperparatireozes diagnostika

Pastiprinātu kaulu rezorbciju *rentgenoloģiski* raksturo subperiostālas erozijas (sk. 1. att.), ko visbiežāk konstatē plaukstas pirkstu vidējo falangu mediālā malā un atslēgas kaula ārējā trešdaļā (vislabāk rentgenogrammu veikt, izmantojot īpašu spēcīgas izšķirtspējas rentgenfilmu). Brauna (*Brown*) tumori ir kaula dobumi, kuŗos noris pastiprināta kaula rezorbcija, veidojas kaula nekroze un tai sekojošas fibrozes perēkļi. Šādus cistiskus dobumus par specifisku hiperparatireozes pazīmi (*osteitis fibrosa cystica*) aprakstījis fon Reklinhauzens (*von Recklinghausen*). Tos konstatē dažādās skeleta vietās. Ārstēšanas gaitā vai pēc kaula lūzuma cistas aizpilda jaunizveidota patoloģiska kaula struktūra ar palielinātu kaula blīvumu.

Osteoporozi rentgenoloģiski konstatē samērā vēlu. To raksturo mazināts kaula trabekulu skaits un plānāks garozas slānis. Mugurkaula skriemeļos mazinās horizontālo trabekulu skaits, un skriemeļi iegūst savdabīgu vertikālu svītrojumu. Taču precīzāku ainu var sniegt tikai t.s. kvantitatīvās kaulu minerāldensitātes vērtēšanas metodes – kvantitatīvā datortomogrāfija, divveida enerģijas rentgenabsorbcimetrija, ultraskaņas osteodensitometrija. Ar šo metožu palīdzību kaulu masas vērtēšanu veic gan mugurkaula skriemeļos, gan gūžas kakliņa, gan ekstremitāšu distālos kaulos.

Precīzas, ļoti jutīgas radioimunoloģiskas intaktā parathormona (iPTH) noteikšanas metodes ļauj *iPTH noteikšanu serumā* uzlūkot par galveno veidu sekundārās hiperparatireozes diagnostikā. Cirkulējošā iPTH līmenis hiperparatireozes gadījumā ir krasi paaugstināts. Jāatzīmē, ka iPTH koncentrācija serumā, kas 2–3 reizes pārsniedz vesela cilvēka normu (1,0–6,5 pmol/l), HNM slimniekiem var tikt uzskatīta par normālu, jo šādas iPTH koncentrācijas gadījumā parasti kaula biopsijas materiālā atrod normālu kaulu aprites ātrumu. Par hiperparatireozi samērā droši var domāt, ja iPTH koncentrācija serumā pārsniedz 40 pmol/l. Hiperparatireozes gadījumā jānoteic arī *kalcijs koncentrācija serumā*, un tā var būt zema (lielākoties), normāla vai augsta. Lielāku kalcijs koncentrāciju novēro nopietnas epitēlijķermenīšu hiperplāzijas gadījumā.

Taču, lai precīzāk atspoguļotu kaulu metabolisma īpatnības urēmijas gadījumā, papildus tiek izmantoti vairāki bioķīmiskie testi, kas atspoguļo kaulu veidošanos un noārdīšanos un cieši korelē ar kaulu histomorfometriskiem raksturlielumiem (sk. 1. tab.).

1. tabula.

Kaulu metabolisma bioķīmiskie marķieri renālās osteodistrofijas gadījumā.

Kaulu veidošanās marķieri	Kaulu noārdīšanās marķieri
Sārmainā fosfatāze (SF)	Tatrātrezistentā skābā fosfatāze (TRAP)
Kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze (kSF)	I tipa kolagēna telopeptīds
Osteokalcīns (OK)	Piridinolīns
I tipa prokolagēna propeptīds	Dezoksipiridinolīns

Kaulu veidošanās bioķīmiskie "marķieri" ir sārmainā fosfatāze (SF) un kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze (kSF), osteokalcīns (OK) un I tipa prokolagēna karboksi-termināla propeptīds (PICP).

Sārmainā fosfatāze ir glikozilēts olbaltums, kas cilvēka organismā sintezējas aknās, kaulos, nierēs, zarnās un placentā. Kaulos SF sintezē osteoblasti un osteoblastu pirmšūnas. Pierādīts, ka gan kopējās, gan it īpaši **kaulu specifiskās SF** aktivitāte plazmā cieši korelē ar kaulu veidošanās pakāpi un hiperparatireozes histoloģisko ainu HNM slimniekiem.

Osteokalcīns ir viens no nekolagēna, no K vitamīna atkarīgiem kaulu olbaltumiem, ko sintezē osteoblasti un kas arī atspoguļo kaulu veidošanās aktivitāti. Tā kā OK tiek izvadīts caur nierēm, tā koncentrācija plazmā HNM gadījumā var palielināties. Tāpēc OK specifiskums un jutība HNM slimniekiem ir mazāka nekā kSF.

I tipa prokolagēna karboksitermināla propeptīds (PICP) ir I tipa kolagēna (olbaltuma, kas veido vairāk nekā 90% kaulu olbaltumu) sintēzes blakusprodukts, kuŗa koncentrācija plazmā arī norāda uz kaulu veidošanās aktivitāti. Hemodialīzes laikā konstatēts paaugstināts PICP līmenis plazmā.

Kaulu pamatvielas noārdīšanās (resorbcijas) gaitā atbrīvojušos olbaltumu fragmentu (piridinolīna un dezoksipiridinolīna) koncentrācija un atsevišķu enzīmu (tartrātrezistentās skābās fosfatāzes un I tipa kolagēna telopeptīda) aktivitāte plazmā cieši korelē ar kaulu noārdīšanās aktivitāti. **Piridinolīns** un **dezoksipiridinolīns** ir I un II tipa kolagēna noārdīšanās "marķieri", kuru ekskreciju ar urīnu izmanto kaulu resorbcijas aktivitātes noteikšanai daudzu kaulu vielmaiņas patoloģiju gadījumā. HNM slimniekiem paaugstināts piridinolīna līmenis serumā samērā precīzi atspoguļo kaulu noārdīšanās aktivitāti.

Tartrātrezistentā skābā fosfatāze (TRAP) ir kaulu skābās fosfatāzes izoenzīms, kas atspoguļo osteoklastu aktivitāti. Taču tās specifiskums nav īpaši augsts, jo šī fermenta aktivitāte konstatēta arī citos šūnu veidos (piemēram, matšūnu leikozes u.c. hematoloģisku slimību gadījumā) un urēmijas gadījumā to izmanto samērā reti.

Arī **I tipa kolagēna telopeptīda** – kolagēna noārdīšanās "marķiera" eliminācija atkarīga no GFĀ, tāpēc tā izmantošanas rezultāti urēmijas gadījumā ir samērā pretrunīgi.

Padziļinoties izpratnei par kaulu atjaunošanās īpatnībām, pēdējos gados konstatēts, ka arī citiem kaula veidošanās un noārdīšanās mediatoriem (piemēram, citokīniem un to inhibitoriem) var būt zināma nozīme neinvazīvā renālās osteodistrofijas diagnostikā. Interleikīns-1 (IL-1) un audzēja nekrozes faktors- α (TNF- α) tieši veicina osteoblastu proliferāciju un to sekretorisko aktivitāti. Turpretī interleikīns-6 (IL-6), kas veidojas osteoblastos, sekmē kaulu noārdīšanos, jo veicina nobriedušu osteoklastu veidošanos no to pirmšūnām. Hemodialīzes laikā ir traucēts līdzsvars starp šiem citokīniem un to antagonistiem, izmainīts citokīnu receptoru skaits uz osteoblastu un osteoklastu šūnu virsmas. Iespējams, ka dažu šo lokālo kaulu vielmaiņas mediatoru koncentrācija serumā var atspoguļot kaulu šūnu metabolisko aktivitāti.

Lēnas aprites kaulu bojājums.

Otra izplatītākā renālās osteodistrofijas forma ir lēnas aprites kaulu bojājums, kas savukārt apvieno divas patoloģijas – **adinamisku kaula bojājumu** (AKB) un **osteomalāciju** (OM).

Adinamisks kaulu bojājums

AKB gadījumā kaulu vielmaiņas procesi ir palēnināti, it īpaši – kaulu veidošanās. Kaulu biopsijā konstatē nedaudz osteoblastu, osteoklastu skaits ir normāls vai nedaudz mazināts, kaulu mineralizācija parasti nav traucēta, tāpēc kaula organiskās pamatvielas daudzums ir normāls vai pat nedaudz mazināts.

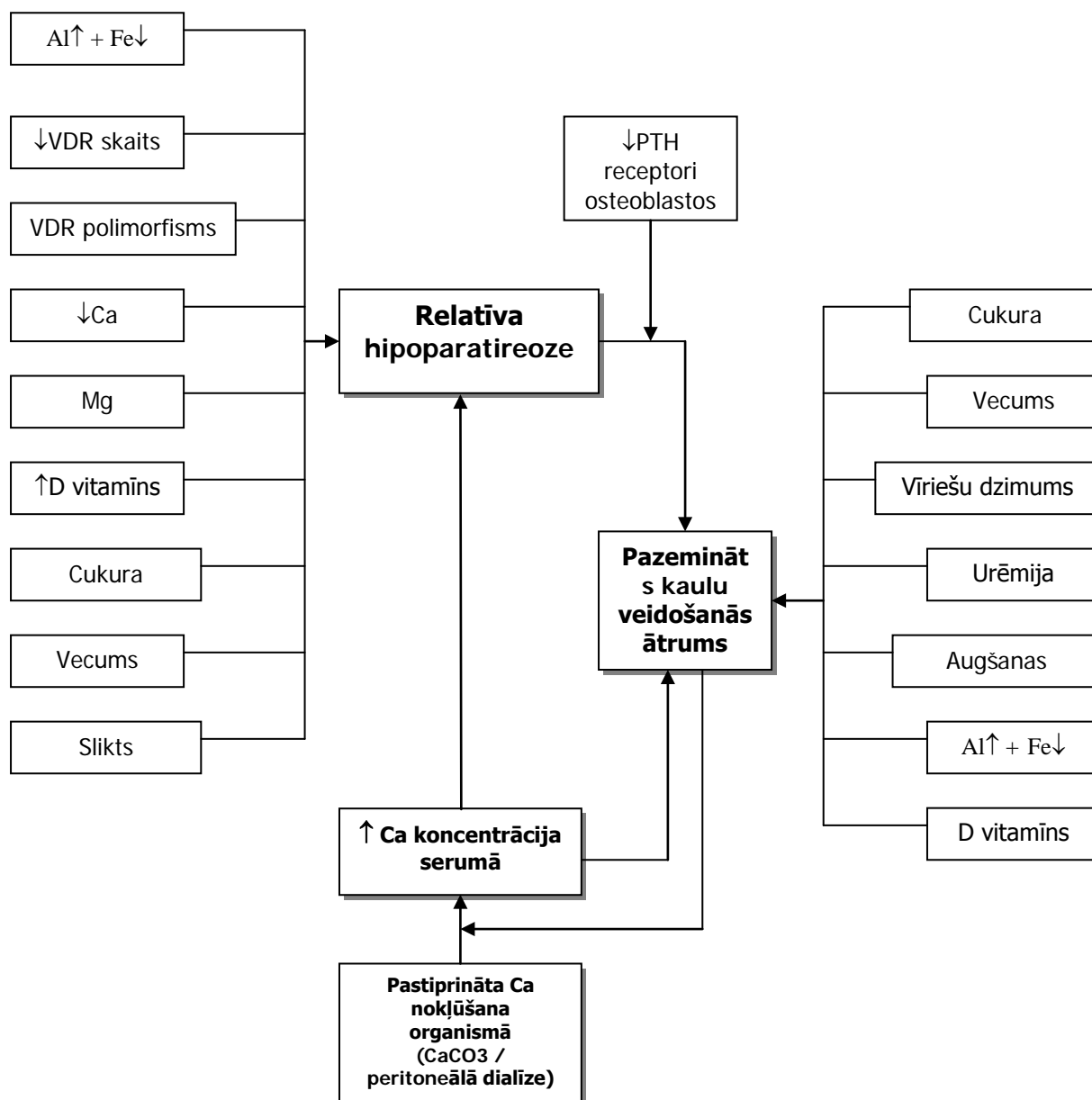
Lēns kaulu metabolisms saistīts ar "relatīvu" hipoparatirozi, proti, iPTH koncentrāciju serumā, kas ir daudz zemāka, nekā HNM slimniekiem ar citām renālās osteodistrofijas formām. Zināmi vairāki faktori, kas nomāc epitēlijķermenīšu funkciju (sk. 3. shēmu). Pirms 10 – 15 gadiem alumīnija uzkrāšanos kaulaudu veidošanās un mineralizācijas vietās uzskatīja par galveno AKB attīstības cēloni. Ar alumīniju saistītā mazas aprites kaulu bojājuma gadījumā histoloģiski alumīnija depozītus konstatē vismaz 25% kaula mineralizācijas virsmas. Alumīnija uzkrāšanās gadījumā cieš galvenokārt osteoblastu funkcijas – tiek traucēta kaulu organiskās pamatvielas sintēze. Kaulu mineralizācijas gaitā alumīnijs kavē arī hidroksiapatīta kristālu veidošanos un augšanu. Bez tam alumīnijs tieši nomāc PTH sintēzi un sekrēciju un tādējādi vēl vairāk sekmē turpmāku alumīnija uzkrāšanos. Hemodialīzes slimnieku vidū AKB īpatsvars, kas saistīts ar pārmērīgu alumīnija uzkrāšanos kaulos, pēdējo 10 – 15 gadu laikā krasi mazinājies. Tas saistīts ar kvalitatīvu hemodialīzes gaitā izmantojamā ūdens attīrīšanas iekārtu ieviešanu un galvenokārt hiperfosfatēmijas kontrolei izmantojamo alumīnija preparātu aizstāšanu ar kalcija preparātiem. Tomēr daļai slimnieku adekvātu seruma fosfora līmeņa kontroli tikai ar kalciju panākt neizdodas, jo attīstās hiperkalcēmija. Tāpēc 15 – 20% slimnieku ar hiperfosfatēmiju (pēc dažu autoru datiem, pat līdz 35% slimnieku) joprojām turpina lietot alumīniju saturošus preparātus, un AKB risks šiem slimniekiem ir diezgan liels.

Mazinoties alumīnija intoksikācijas iespējai, lielāku interesi izraisa citu kaulu vielmaiņas aktivitāti nomācošo faktoru atklāšana. Konstatēts, ka relatīva dzelzs deficīta apstākļos, ko bieži novēro eritropoētīna terapijas laikā, notiek transferīna receptoru pastiprināta ekspresija, kas savukārt var veicināt alumīnija uzkrāšanos kaulu mineralizācijas zonā pat normālas tā koncentrācijas gadījumā.

Sen zināms, ka aktīvo D vitamīna preparātu lietošanas gadījumā mazinās PTH sintēze un PTH receptoru skaits un aktivitāte uz osteoblastu virsmas. Tāpēc šo preparātu nepareizas lietošanas gadījumā ir reāls hipoparatirozes un AKB risks. Ilgstoša zema magnija koncentrācija serumā, cukura diabēts, slikts barojums un vecums arī ir faktori, kas sekmē hipoparatirozes un AKB attīstību.

Pēdējo 20 gadu laikā, balstoties uz HNM slimnieku kaulu biopsijas histomorfoloģisko datu analīzi, krasi mainījies priekšstats par dažādo renālās osteodistrofijas formu īpatsvaru. Ja 70. – 80. gados AKB konstatēja mazāk nekā 10% HNM slimnieku, šobrīd 20 – 50% slimnieku (atkarā no pamatslimības un nieru aizstājterapijas veida) konstatē šo patoloģiju. Ļoti liels AKB īpatsvars vērojams peritoneālās dialīzes slimnieku vidū (šiem slimniekiem 60 – 70% gadījumu konstatē AKB).

Adinamiska kaulu bojājuma patoģenēzes shēma.



Adinamiska kaulu bojājuma diagnostika

Slimnieki ar AKB bieži sūdzas par kaulu sāpēm. Viņiem var veidoties spontāni kaulu lūzumi. Rentģenoloģiski AKB gadījumā konstatē mazinātu kaulu minerāldensitāti un lūzumus. Lūzumus nereti novēro atipiskās vietās (2. – 4. riba, atipiskās vietās garos stobra kaulos). Osteosklerozi, atšķirā no sekundārās hiperparatioreozes, AKB gadījumā kaulu rentģenogrammās novēro reti. Seruma iPTH, SF un kSF aktivitāte ir ļoti vāja.

Bioķīmiskie izmeklējumi vien neļauj diferencēt AKB no hiperparatioreozes kaulu bojājuma vai jauktas renālas osteodistrofijas, it īpaši ja tas nav saistīts ar alumīnija toksisko iedarbību. Kalcija koncentrācija serumā AKB gadījumā var būt nedaudz palielināta, taču tā var krasi palielināties, ja tiek sākota terapija ar D vitamīna preparātiem. Alumīnija osteopātijas un AKB gadījumā iPTH koncentrācija serumā ir normāla vai mazināta. Osteoblastu aktivitātes "marķieru" – SF, tās kaulu izofermenta, OK aktivitāte nav liela.

Alumīnija koncentrācija serumā ir palielināta gandrīz visiem HNM slimniekiem hemodialīzes terapijas laikā (pārsniedzot veselu cilvēku normu 5 $\mu g/l$). Taču pierādīts: ja alumīnija koncentrācija serumā ir < 60 $\mu g/l$, alumīnija

izraisītas kaulu pārmaiņas HNM slimniekiem atrod reti. Par alumīnija izraisītu AKB var domāt tad, ja tā koncentrācija serumā ir $> 100 \mu\text{g/l}$. Taču, vērtējot šādas bazālās alumīnija koncentrācijas nozīmi, noteikti jāņem vērā arī organisma dzelzs krājumi. Ja konstatē nopietnu dzelzs uzkrāšanos organismā (seruma feritīna koncentrācija pārsniedz $1000 \mu\text{g/l}$), pat nelielas seruma alumīnija koncentrācijas gadījumā ($< 30 \mu\text{g/l}$) biopsijas materiālā konstatē alumīnija izgulsnējumus kaulā. Tāpēc alumīnija uzkrāšanos organismā precīzāk raksturo t.s. desferoksamīna (DFO) raudze. DFO ir viela, kas saista kaulaudos uzkrāto alumīniju un izvada to asinsritē. DFO raudzei pēdējos gados izmanto nelielu DFO devu – 5 mg/kg , ko ievada 60 min laikā dialīzes seansa beigās. Ja alumīnija koncentrācija, salīdzinot ar bazālo, palielinās par $50 \mu\text{g/l}$ vai kopumā $> 200 \mu\text{g/l}$, tas liecina par alumīnija izraisītu kaulu bojājumu. Diagnozi apstiprina zema ($< 15 \text{ pmol/l}$) iPTH koncentrācija serumā.

Taču joprojām ***kaulu biopsija*** ir vienīgā diagnostikas metode, kas pilnībā apstiprina renālās osteodistrofijas dažādo formu precīzo diagnostiku. Kaulu biopsiju veic gadījumos, kad

- aizdomas par AKB un tā saistību ar alumīnija uzkrāšanos kaulos;
- jānoteic alumīnija izraisīta kaulu bojājuma pakāpe pirms DFO terapijas vai paratireoīdektomijas;
- jāizšķir par terapijas taktiku slimniekam ar mēreni palielinātu seruma iPTH koncentrāciju ($10 - 45 \text{ pmol/l}$).

Parasti kaulu biopsiju veic zarnkaula spārņa apvidū ar 8 mm troakāru, cenšoties iegūt transkortikālu kaula fragmentu. Kaulu aprites vērtēšanu atvieglo divkāršā kaula iezīmēšana ar tetraciklīnu no 25. līdz 23. pirmsbiopsijas dienai un atkārtoti no 5. līdz 3. pirmsbiopsijas dienai (slimnieks saņem $500 - 750 \text{ mg}$ tetraciklīna katru šo dienu). Kaulu biopsijas materiālā jānoteic gan alumīnija, gan dzelzs depozītu klātbūtne. Kaulu biopsiju var interpretēt vienīgi pieredzējis patomorfologs.

Osteomalācija

Salīdzinot ar AKB, OM sastop daudz retāk (tikai $4 - 5\%$ renālās osteodistrofijas formu). OM gadījumā, pretstatā AKB, tiek kavēta nevis kaulu veidošanās vai noārdīšanās, bet gan kaulu mineralizācija, t.i., pagarinās laiks starp kaula organiskās pamatvielas (osteoīda) sintēzi un minerālvielu izgulsnēšanos tajā. Histoloģiski konstatē palielinātu nemineralizētā osteoīda daudzumu trabekulāro kaulu virsmā. Lai gan osteomalāciju visprecīzāk var konstatēt, histoloģiski izmeklējot kaulaudu biopsijas materiālu, kas veikts pēc divkāršas iezīmēšanas ar tetraciklīnu, taču diagnoze ir pietiekami precīza arī tad, ja novēro 5 un vairāk nemineralizētas osteoīda lamellas polarizētas gaismas mikroskopā.

HNM slimniekiem, gluži tāpat kā AKB gadījumā, alumīnija sāļu izgulsnēšanās kaulu mineralizācijas virsmā ir viens no galveniem OM cēloņiem (sk. 2. tabulu).

2. tabula

Osteomalācijas cēloņi

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Alumīnija intoksikācija• D vitamīna deficīts• Smaga acidoze• Hipokalcēmija• Hipofosfatēmija• Fluora intoksikācija |
|--|

Kaulu mineralizāciju nomāc arī fluora sāļu depozīti. Taču, vai fluoroze ir nopietna problēma dialīzes slimnieku vidū, joprojām nav skaidrs. Konstatēta cieša saikne starp eksogēnu jeb primāru (D vitamīna trūkums uzturā) un endogēnu

jeb sekundāru (HNM, nefrotiskais sindroms) D vitamīna deficītu un osteomalācījas histoloģisko ainu. Mazināta ir ne tikai kalcitriola koncentrācija serumā, bet arī tā prekursora 25OH-D₃ vitamīna koncentrācija.

Metaboliskā acidoze ietekmē gan osteoblastu un osteoklastu funkcionālo aktivitāti, gan arī kavē kaulu mineralizāciju. Pierādīts, ka acidozes apstākļos mazinās mineralizācijai ļoti būtisko fosfora sāļu izgulsnēšanās kaulā. OM veicina arī hipokalcēmija un hipofosfatēmija.

OM konstatē līdz pat 20% HNM slimnieku, un parasti tā veidojas vienlaikus ar sekundāru hiperparatireozī. OM gadījumā slimnieki sūdzas par kaulu sāpēm, viņiem var veidoties kaulu lūzumi vai miopātija. Rentgenoloģiski raksturīga OM pazīme ir t.s. Lūzera (*Looser*) zonas - gaišas caurspīdīgas joslas (nemineralizēts osteoīds) perpendikulāri kaula garozas slānim ar sklerotisku maliņu ap tām, kas nesniedzas cauri visam kaula šķērsgriezumam. Lūzera zonas visbiežāk novēro gūžas kaula kakliņa mediālā daļā, ribu un lāpstiņas laterālās malās. Arī OM gadījumā kalcija koncentrācija serumā ir mazināta vai normāla, bieži novēro hipofosfatēmiju, iPTH koncentrācija serumā ir < 15 pmol/l un kaulu veidošanās un resorbcijas "marķieru" aktivitāte ir normāla.

β₂ mikroglobulīna amiloīdoze hemodialīzes pacientiem

Vēl viena nopietna balstes un kustību aparātu ietekmējoša patoloģija HNM slimniekiem ir t.s. ar dialīzi saistītais amiloīda sindroms. Ilgstošas hemodialīzes gaitā slimniekiem bieži konstatē palielinātu β₂ mikroglobulīna koncentrāciju serumā. β₂ mikroglobulīns ir globulārs olbaltums ar 11800 d molekulmasu, kas normāli ir visās šūnu membrānās, brīvi tiek filtrēts glomerulos un reabsorbēts nieru proksimālajos kanāļos. Palielināta β₂ mikroglobulīna koncentrācija serumā var liecināt par pastiprinātu tā sintēzi (hroniska iekaisuma vai malignitātes dēļ) vai mazinātu tā ekskreciju ar nierēm (HNM un hemodialīzes laikā). β₂ mikroglobulīns ir vienīgais zināmais prekursorolbaltums, kas *in vitro* var veidot amiloīda fibrillas. *In vivo*, šīs fibrillas izgulsnējas šūnās tādējādi aizvietojo normālo audu struktūru ar amiloīda depoziem un traucējot normālu orgānu funkciju.

Amiloīda depoziņu izgulsnēšanās ilgstošas HD terapijas gaitā parasti notiek locītavu tuvumā, tāpēc slimniekiem var būt ilgstošas locītavu sāpes (parasti sāpes lokalizējas plecu, ceļu, plaukstu sīko locītavu apvidū), locītavu pietūkums. Retāk novēro destruktīvu artropātiju lielās locītavās vai spondiloartropātiju (pārsvarā mugurkaula kakla skriemeļu apvidū). Viena no agrīnām amiloīda depoziņu izpausmēm ir arī karpālā kanāla sindroma attīstība. Amiloīda depoziņu izgulsnēšanās orgānos (sirdī, plaušās, asinsvadu sienās) parasti nerada nopietnus draudus dzīvībai, taču var ietekmēt šo orgānu funkcijas un pasliktināt slimnieku dzīves kvalitāti.

Ir vairāki faktori, kas ietekmē ar dialīzi saistītā amiloīda sindroma attīstību: bioloģiski nesaderīgu dialīzes membrānu izmantošana var sekmēt citokīnu ierosinātas iekaisumreakcijas attīstību. Arī alumīnija un dzelzs sāļu depoziņi, ko bieži konstatē sinoviālās šūnās slimniekiem ar ilgstošu hemodialīzes terapiju, var veicināt brīvo radikāļu atbrīvošanos un iekaisumu šais audos. Bez tam parastām dialīzes membrānām ir relatīvi vāja caurlaidība pret β₂ mikroglobulīnu – tas pilnībā netiek izvadīts dialīzes seansu laikā un uzkrājas organismā. Mehāniskie faktori, piemēram, arteriovenozās fistulas izveidošana un funkcija, iespējams, noteic to, ka audu bojājumi ir galvenokārt roku distālā daļā.

Vai β₂ mikroglobulīna amiloīds, uzkrājoties audos, tikai mehāniski tos traumē un tādējādi maina konkrēto audu vai orgānu funkcijas? Vai tam piemīt arī spēja aktīvi ietekmēt noteiktu šūnu funkcijas un audu un orgānu metabolismu? Pierādīts, ka, piemēram, kaulaudos amiloīda ietekmē pastiprinās citokīnu (IL-1, IL-6 un TNF) veidošanās un tai sekojoša kaulu resorbcijas un veidošanās aktivācija. Tāpēc β₂ mikroglobulīnu bieži sauc par vienu no kaulu metaboliskās aktivitātes "marķieriem" un paaugstinātu tā koncentrāciju serumā novēro sekundāras hiperparatireozes izraisīta kaulu bojājuma gadījumā.

β₂ mikroglobulīna koncentrācijas noteikšana serumā un amiloīda depoziņu histoloģiska verifikācija ir ar dialīzi saistītā amiloīda sindroma diagnostiskie kritēriji. Biopsijas materiāls histoloģiskai izmeklēšanai parasti tiek ņemts

sternoklavikulārās locītavas apvidū. Rentgenoloģiski šiem slimniekiem atrod subhondrālas kaulu cistas un locītavu virsmu erozijas (kaulaudus un skrimšļaudus aizvieta amiloīds).

Ārpus skeleta kalcifikācija HNM slimniekiem

Mīksto audu kalcifikātus HNM slimniekiem novēro bieži, it īpaši tiem slimniekiem, kam nieru aizstājterapija veikta ilgu gadu. Kalcifikātus visbiežāk atrod periartikulāros audos, vidēja lieluma artērijās, viscerālos orgānos - sirdī tās vārstuļos, plaušās, nierēs, ādā un zemādā. Noteicot sāļu depoziņu ķīmisko sastāvu, parasti atrod divu veidu sāļus – hidroksiapatītus (tos pārsvarā konstatē asinsvadu sienās un periartikulāros audos) un kalcija-magnija fosfātus (viscerālos orgānos).

Sāļu depoziņu veidošanās patoģenēze noteikti ir komplicētāka, nekā šķita vēl pirms 10 gadiem. Viens no vissvarīgākajiem mīksto audu kalcifikāciju veicinošajiem faktoriem ir paaugstinātais fosfora līmenis serumā (> 1,8 mmol/l) un liels kalcija × fosfora kopprodukts (tas nedrīkstētu pārsniegt 4,5 mmol/l). Cits nopietns pastiprinātas audu kalcifikācijas cēlonis ir smaga sekundārā hiperparatireoze, kuŗas gadījumā kalcija, magnija un fosfora joni tiek pastiprināti mobilizēti no kauliem, palielinās to koncentrācija plazmā un tie var vieglāk izgulsnēties mīkstos audos. Arī vecāka gadagājuma pacientiem kalcija izgulsnējumi (it īpaši lielo asinsvadu aterosklerotisko pangu apvidū, sirds vārstuļos) ir daudz biežāk nekā jauniem cilvēkiem. Alumīnija izraisīta kaulu bojājuma gadījumā novēro kolagēna sintēzes traucējumus, kas veicina kalcija un fosfora sāļu depoziņu izgulsnēšanos šo pārmaiņu vietās.

Dažreiz D vitamīna aktīvo metabolītu terapija var paātrināt mīksto audu kalcifikātu veidošanos, jo tā pastiprina kalcija un fosfora uzsūkšanos zarnās un tieši sekmē kalcija un fosfora precipitāciju mīkstos audos, kā arī pastiprina kalcifikāciju regulējošo olbaltumu (osteopontīna) veidošanos ādā un asinsvadu sienās. Citas sistēmiskās ietekmes – metaboliska acidoze, pārmērīga augšanas faktora (TGF-β, kas stimulē asinsvadu sienu šūnu kalcifikāciju) sintēze, augsta K vitamīna koncentrācija plazmā – sekmē mīksto audu kalcifikāciju (pastiprina osteokalcīna un aterokalcīna – stipras kalcija saistīspējas olbaltumu sintēzi). Tādi lokālie faktori kā iekaisums, hematoma, heparīna injekcijas var mainīt audu pH un olbaltumu spēju saistīties ar kalciju (sk. 3. tabulu).

3. tabula

Faktori, kas veicina mīksto audu kalcifikāciju HNM slimniekiem

- Palielināts C×P kopprodukts (> 4,5 mmol/l)
- Sekundārā hiperparatireoze
- Liels vecums
- Alumīnija uzkrāšanās
- Hiperparatireoze - dinamisks kaulu bojājums
- Magnijs
- Acetāta dialīzes šķīdums
- Lokāli audu bojājumi (hematoma, infekcija, heparīna injekcijas)
- Metaboliska acidoze
- lokālas audu pH un normālo audu olbaltumu pārmaiņas
- Pastiprināta lokāla augšanas faktora sintēze (TNF-β)

Parasti nelieli mīksto audu kalcifikāti īpašas sūdzības neizraisa. Turpretī lieli sāļu depoziņi var būt pat bīstami dzīvībai, piemēram, miokarda vai sirds vārstuļu kalcināti var veicināt sirds ritma traucējumus vai sirds mazspēju, kalcināti artēriju sienās var sekmēt ādas un mīksto audu nekrozi, lieli tumorveida kalcifikācijas perēkļi var sastrutot.

Mīksto audu kalcifikācijas profilakses un ārstēšanas iespējas norādītas 4. tabulā.

4. tabula

Mīksto audu kalcifikācijas profilakse un ārstēšana

- Hiperfosfatēmijas kontrole (diēta, ↑dialīzes efektivitāte, acidozes kontrole, kalcija preparāti, alumīnija preparāti – reti)
- Hiperkalcēmijas kontrole (mazināt dializāta kalcija daudzumu, mazināt kalcija preparātu lietošanu – tos aizstāt ar magniju vai alumīniju, mazināt vai pārtraukt lietot D vitamīna preparātus)
- Mazināt alumīnija uzkrāšanos audos (nelietot alumīnija preparātus, ja nepieciešams – desferoksamīna terapija);
- Paratireoīdektomija (tikai ja ir hiperkalcēmija un ļoti augsta iPTH koncentrācija >10 reizes virs normas)

Strikta fosfora koncentrācijas un kalcija × fosfora kopprodukta kontrole ir galvenais mīksto audu kalcifikācijas profilakses pasākums. Ja to neizdodas panākt ar kalciju saturošiem fosforsaistošiem preparātiem vai ja novēro hiperkalcēmiju, var palīdzēt kalcija koncentrācijas mazināšana dializātā, magnija sāļus saturošu fosforsaistošo maisījumu izmantošana un retos gadījumos alumīnija preparāti. Jākorrigē arī metaboliskā acidoze. Ja mīksto audu kalcifikāti jau ir, rūpīgi jāapsver kalcija sāļu un/vai D vitamīna preparātu lietošanas indikācijas un tie jālieto piesardzīgi. Izņēmums varētu būt sīki kalcināti aortas un proksimālo artēriju intīmas aterosklerotiskās pangās. Mīksto audu kalcifikācija un ilgstoši augsta iPTH koncentrācija serumā ir indikācija paratireoīdektomijai.

Renālās osteodistrofijas terapija

Sākot HNM slimnieku, kam konstatēta kāda no renālās osteodistrofijas formām, ārstēšanu, jācenšas

- aizkavēt renālās osteodistrofijas attīstību, uzturot kalciju, fosforu un PTH normas robežās;
- palēnināt turpmāku kaulu bojājumu progresēšanu, ja tie jau izveidojušies;
- novērst alumīnija uzkrāšanos kaulos.

Hiperfosfatēmijas korekcija

Hiperfosfatēmijas kontrole ir vislielākā kalcija un fosfora vielmaiņas traucējumu ārstēšanas problēma nieru mazspējas slimniekiem.

HNM slimniekiem hemodialīzes terapijas laikā tiek traucēts līdzsvars starp fosfora uzņemšanu un izvadīšanu no organisma. Ikdienas uzturā, ko parasti lieto HNM slimnieki, ir aptuveni 800 – 1500 mg fosfora un 50 – 70% šā daudzuma absorbējas kuņģa un zarnu traktā. Lai gan HNM gadījumā, salīdzinot ar pacientiem bez nieru mazspējas, novēro zināmu fosfora malabsorbciju, tomēr kopējā fosfora bilance šiem slimniekiem ir krasi pozitīva. Pat Japānā, kur vidējā slimnieka masa ir 52 kg un hemodialīzes seansu ilgums ir $3 \times 4,2 \pm 0,5$ h nedēļā, pirmsdialīzes seruma fosfora koncentrācija šiem slimniekiem ir $1,86 \pm 0,54$ mmol/l. Arī Vācijā, Heidelbergā, apkopojot datus par 227 hemodialīzes pacientiem, to pirmsdialīzes fosfora koncentrācija bija $1,78 \pm 0,52$ mmol/l, lai gan kalcija karbonāts tika lietots vidēji $1,4 \pm 1,8$ g/dienā, turklāt, 37% slimnieku terapijā saņēma arī nelielu daudzumu alumīniju saturošu preparātu.

Galvenais iemesls, kas liedz pietiekami efektīvi koriģēt hiperfosfatēmiju, ir fosfātu eliminācijas sarežģītā kinētika. Cilvēka organismā fosfāti deponējas galvenokārt intracelulāri. Hemodialīzes seansu laikā, it īpaši, ja hemodialīzes seansa ilgums nav pietiekami liels (augstas efektivitātes membrānu HD), fosfors no intracelulārās telpas plazmā nokļūst lēnāk, nekā tiek izvadīts caur dialīzes membrānu. Lielākais fosfora daudzums tiek izvadīts no organisma

dialīzes seansa pirmā stundā, pēc tam, mazinoties tā koncentrācijai plazmā, fosfora izdalīšanās no organisma krasi mazinās. Taču hiperfosfatēmiju var uzskatīt arī par vienu no nepietiekamas hemodialīzes pazīmēm.

Kāpēc hiperfosfatēmija ir kaitīga? Hiperfosfatēmija veicina sekundārās hiperparatireozes progresēšanu, slimniekiem ar hiperfosfatēmiju biežāk veidojas mīksto audu kalcifikāti, īpaši sirds vainagartēriju aterosklerotisko pangu un sirds vārstuļu kalcifikācija, kā arī miokarda kalcifikācija, kas izraisa mikrocirkulācijas traucējumus miokardā un veicina sirds mazspēju. Pierādīts, ka hiperfosfatēmija par 27- 34% palielina HNM slimnieku mirstības risku.

Pirmsdialīzes fosfora līmenis serumā jāpazemina līdz 1,4-1,8 mmol/l. Tā kā slimniekiem hemodialīzes laikā, lai izvairītos no problēmām, kas saistītas ar sliktu barošanos (malnutrīciju), lai kopējā organisma slāpekļa bilance būtu pozitīva, jālieto uzturs ar pietiekami lielu olbaltumu saturu, fosfora daudzuma (t.i. piena un daļēji arī gaļas produktu) ierobežošana uzturā ir gandrīz neiespējama. Tāpēc jālieto fosforsaiostošie preparāti, kas korigē hiperfosfatēmiju.

Visi fosforsaiostošie preparāti zarnās veido nešķīstošus fosfora sāļus, mazinot to uzsūkšanos. Tāpēc šie preparāti jālieto ēdienreizēs vai tūlīt pēc maltītes. Preparātu devu jācenšas piemērot katrā ēdienreizē uzņemtam fosforu saturošo pārtikas produktu daudzumam.

Alumīniju saturoši fosforsaiostoši preparāti jau vairākus gadu desmitus tiek izmantoti hiperfosfatēmijas korekcijai. Alumīnija sāļi teorētiski ir visefektīvākās fosforsaiostošās vielas, taču tie ir toksiski. Tāpēc alumīnija preparātus izmanto tikai tad, ja ar citiem preparātiem nevar nodrošināt adekvātu fosfatēmijas kontroli (10 – 15% slimnieku tomēr jālieto alumīnija preparāti). Tos ordinē nelielā devā (elementārā alumīnija dienas deva nedrīkstētu pārsniegt 0,3 – 0,5 g), noteikti kontrolējot alumīnija koncentrāciju serumā vismaz 1 reizi 6 – 12 mēnešos un nepieciešamības gadījumā izmeklējot kaulu biopsijas materiālu, lai apstiprinātu alumīnija klātbūtni kaulu veidošanās virsmā.

Kalcija sāļu preparāti ir tie, ko šobrīd visplašāk izmanto hiperfosfatēmijas mazināšanai. Kalcija karbonātu, acetātu un retākos gadījumos arī citrātu lieto hiperfosfatēmijas korekcijai. Kalcija karbonāts ir lēta un efektīva fosforu saistoša viela. Tā satur 40% tīrā kalcija. Kalcija karbonāts saista fosfātus zarnu traktā, nodrošina pozitīvu kalcija bilanci, palielina kalcija koncentrāciju serumā un mazina metabolisko acidozi. Preparāts ir efektīvs 60 – 70% slimnieku, un tā devu var variēt no 4 g līdz 12 – 15 g diennaktī. Kalcija karbonāta efektivitāti var mazināt neitrāls kuņģa sulas pH, tāpēc slimniekiem, kam ir hronisks atrofisks gastrīts ar pazeminātu sālsskābes sekrēciju, kalcija karbonāts jātitrē individuāli. Kalcija karbonāta terapija var būt neefektīva slimniekiem, kas uzturā lieto ļoti daudz piena produktu, ir nelīdzestīgi, ja kalcija karbonāta deva nav adekvāta vai preparāts netiek lietots maltītes laikā.

Kalcija karbonāta terapijas vienīgā nopietnā komplikācija ir hiperkalcēmija. To novēro vismaz 1/3 pacientu. Hiperkalcēmijas risku palielina vienlaicīga kalcitriola terapija, alumīnija uzkrāšanās organismā, imobilizācija. Vājas kalcija koncentrācijas dializāta (1,25 mmol/l Ca⁺⁺) izmantošana hiperkalcēmijas risku mazina.

Kalcija acetāts ir nedaudz efektīvāks par kalcija karbonātu (taču arī dārgāks), un to var samērā sekmīgi izmantot hiperfosfatēmijas korekcijai HNM slimniekiem hemodialīzes terapijas laikā. It īpaši tas piemērots pacientiem ar vāju kuņģa sālsskābes sekrēciju.

Arī **magnija sāļi** (magnija karbonāts, magnija acetāts) pēdējos gados arvien biežāk tiek minēti par pietiekami efektīviem fosfora adsorbentiem. Tie ne tikai mazina fosfora koncentrāciju serumā, bet arī ļauj izvairīties no hiperkalcēmijas. Taču, tā kā HNM ir visbiežākais hipermagnēmijas cēlonis, magnija sāļu lietošanas gadījumā hemodialīzes seansos jāizmanto dializāts, kas pilnīgi nesatur magniju (standarta dialīzējošā šķīdumā magnija koncentrācija ir 0,5 mmol/l).

Pēdējos gados pētītas iespējas par fosfora sāļu sorbcijas maisījumiem izmantot polimēru savienojumus, piemēram, **polialilamīna hidrohlorīdu**, kas gan eksperimentālos, gan klīniskos pētījumos efektīvi pazemina fosfora līmeni serumā, vienlaikus mazinot arī plazmas lipīdu koncentrāciju un neizraisot hiperkalcēmiju. Vēl joprojām eksperimentālu

pētījumu līmenī ir lantānu un trivalentos dzelzs sāļus saturošu preparātu izmantošana fosfora saistīšanai kuņģa un zarnu traktā.

Terapija ar D vitamīna aktīviem metabolītiem

HNM slimniekiem, kam renālās osteodistrofijas attīstību noteikti sekmē arī kalcitriola deficīts, D vitamīna aktīvo metabolītu preparātus – $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ vitamīnu jeb kalcitriolu un $1\alpha\text{OH D}_3$ vitamīnu jeb al fakalcidolu plaši izmanto, lai nomāktu PTH sekrēciju epitēlijķermenīšos un kavētu sekundārās hiperparatireozes un tās izraisītā kaulu bojājuma – fibrozējošā osteīta attīstību.

Visiem HNM slimniekiem, kam konstatē paaugstinātu iPTH līmeni un zemu Ca koncentrāciju serumā, jāsāk kalcitriola vai al fakalcidola terapija (pierādīts: ja HNM slimniekam ir normālas aknu funkcijas, abu šo preparātu iedarbība būtiski neatšķiras).

Jautājums par to, kāda iPTH līmeņa gadījumā uzsākt kalcitriola terapiju, joprojām nav pilnībā precizēts. Daudzi pētījumi pierādījuši, ka HNM slimniekam optimāla iPTH koncentrācija serumā ir 2-4 reizes lielāka nekā veselam cilvēkam. Šādas iPTH koncentrācijas gadījumā kaulu biopsijas materiālā atrod normālu kaulu veidošanos un noārdīšanos. Tāpēc parasti kalcitriola terapiju sāk, ja iPTH koncentrācija serumā pārsniedz 20 pmol/l.

Taču pēdējos gados, rodoties dziļākai izpratnei par renālās osteodistrofijas patoģenēzi un vērtējot lēnas aprites kaulu bojājumu nozīmi un pieaugošo īpatsvaru, arvien vairāk autoru atzīst, ka pārmērīga PTH sekrēcijas nomākšana var būt tikpat kaitīga kā augsts iPTH līmenis serumā. Tāpēc kalcitriola preparātus var sākt lietot arī nedaudz vēlāk – kad iPTH koncentrācija serumā sasniegusi 25 – 30 pmol/l. Terapiju sāk ar nelielu kalcitriola vai al fakalcidola devu (0,25 – 0,5 μg dienā), to pakāpeniski palielinot, līdz sasniegta deva, kas adekvāti nomāc iPTH sekrēciju (parasti 0,5 – 2,0 μg dienā). Arī kalcitriola sākumdeva atkarīga no izejas iPTH koncentrācijas.

Kalcitriola ikdienas devu vietā pēdējos gados cenšas izmantot lielāku, bet intermitējošu (2 – 3 reizes nedēļā) preparāta devu gan perorāli, gan intravenozi. Taču diemžēl apgalvojums, ka šāda terapija efektīvāk nomāc iPTH sekrēciju un mazina hiperkalcēmijas risku, salīdzinot daudzu pētījumu rezultātus, nav pietiekami pārliecinošs.

Pacientiem, kas saņem D vitamīna aktīvo metabolītu preparātus, regulāri jākontrolē fosfora un kalcija koncentrācija, kā arī SF aktivitāte serumā (sk. 5. tabulu).

5. tabula

Renālās osteodistrofijas laboratoriskā diagnostika un terapijas kontrole

Laboratoriskie izmeklējumi	Periodiskums	Materiāls	Norma
Kalcijs	1 reizi mēnesī	Serums	2,2–2,75 mmol/l
Fosfors	1 reizi mēnesī	Serums	0,7–1,5 mmol/l
Sārmainā fosfatāze	1 reizi ceturksnī	Serums	36–92 U/l
iPTH	1 reizi 6 mēnešos	Serums	15–20 pmol/l *

*Lai nodrošinātu normālu kaulu apriti, iPTH koncentrācijai serumā HNM slimniekam hemodialīzes terapijas laikā jābūt 2 – 3 reizes lielākai nekā veselam cilvēkam

Kalcitriolu nav ieteicams ordinēt pacientiem, kam fosfora koncentrācija serumā pārsniedz 2,0 – 2,1 mmol/l vai kalcija×fosfora kopprodukts pārsniedz 4,5 mmol/l. Kalcitriola un kalcija karbonāta devu koriģē, ņemot vērā kalcija koncentrāciju serumā. iPTH koncentrācijai serumā kalcitriola terapijas laikā vajadzētu būt 15 – 40 pmol/l. Iespējamais kalcitriola terapijas algoritms sniegts 6. tabulā.

6. tabula

Kalcitriola terapijas algoritms

1. Seruma fosfora līmeņa korekcija ar fosforsaišķiem maisījumiem un (mazākā mērā) diētas ierobežojumiem: seruma P līmenis jāsamazina < **1,8 mmol/l** (var būt nepieciešami 2 mēneši - 1 gads).

2 Kalcija līmeņa korekcija dializātā:

- ja seruma Ca > 2,0 – 2,15 mmol/l - dializāta Ca 1,25 mmol/l
- ja seruma Ca < 2,0 – 2,15 mmol/l - dializāta Ca 1,5 – 1,75 mmol/l

3. Noteic iPTH līmeni (minimāli 1reizi 6 mēnešos, sākumā labāk 1reizi 3 mēnešos):

- ja seruma P < 2,1 – 2,3 mmol/l un seruma Ca < 2,5 – 2,7 mmol/l -

sāk Kalcitriola terapiju - atkarā no iPTH līmeņa:

(sāk ar p/o formu; ar i/v formu sāk, ja iPTH > 100 pmol/l vai 4 – 6 mēnešus nav panākumu perorālai terapijai).

Ja iPTH < 10 pmol/l	Kontrolē iPTH
Ja iPTH 10 – 20 pmol/l	Novēro, ja iPTH palielinās – nākamais solis
Ja iPTH 20 – 30 pmol/l	Novēro, labāka P kontrole. Kalcitriols 0,25 – 0,5 µg 2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā, ja iPTH palielinās – nākamais solis
Ja iPTH 30 – 60 pmol/l	Kalcitriols: 1 µg/2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā, novēro iPTH 3 mēnešus, ja nav pārmaiņu – ↑ devu – 2,0 µg/2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā
Ja iPTH 60 – 90 pmol/l	Kalcitriols: 1 µg/2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā; Ja Ca < 2,7 mmol/l - ↑ devu 2,0 µg 2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā 4 – 6 nedēļu laikā
Ja iPTH 90 – 120 pmol/l	Kalcitriols: 1 → 2 µg 2 – 3 reizes nedēļā vai 1 reizi dienā 2 – 3 nedēļu laikā; ja iPTH nepazeminās 3 – 4 mēnešu laikā: 4 µg/2 – 3 reizes nedēļā
iPTH 120 – 200 pmol/l	Kalcitriols: 1,0 → 2,0 → 4,0 µg/2 – 3 reizes nedēļā 3 – 4 nedēļu laikā; ja iPTH nepazeminās 6 mēnešu laikā – indicēta paratireoīdektomija

4.Seko fosfora līmenim serumā:

- ja seruma P > 2,0 mmol/l - ↑ CaCO₃ devu vai (atsevišķos gadījumos + AlOH). Atkārto 1. punktā minētos pasākumus;
- ja seruma P > 2,1 – 2,3 mmol/l - pārtrauc lietot Kalcitriolu, atkārto 1. punktā minētos pasākumus, kad seruma P ↓ - atsāk lietot Kalcitriolu;
- ja seruma P < 1,5 mmol/l - samazina CaCO₃ devu.

5. Seko kalcija līmenim serumā:

- ja seruma Ca > 2,6 – 2,7 mmol/l - atkārto 2. punktā minētos pasākumus. Ja seruma P < 1,5 mmol/l – samazina CaCO₃ devu. (ja arī P > 2,3 – 2,5 mmol/l - pārtrauc lietot Kalcitriolu, atkārto 1. punktā minētos pasākumus – labāk AlOH preparātu (?). Ja seruma P koriģēt neizdodas – indicēta paratireoīdektomija;
- ja seruma Ca 2,7 – 2,9 mmol/l - samazina Kalcitriola devu. Atkārto 2. punktā minētos pasākumus (ja arī P > 2,3 – 2,5 mmol/l - pārtrauc lietot Kalcitriolu, atkārto 1. punktā minētos pasākumus – labāk AlOH preparātu (?). Ja seruma P koriģēt neizdodas – indicēta paratireoīdektomija);

- ja seruma Ca > 2,9 mmol/l - pārtrauc lietot Kalcitriolu. Pazemina dializāta Ca koncentrāciju līdz 1,0 mmol/l - atsāk lietot Kalcitriolu;
- ja tomēr hiperkalcēmija nemazinās (Ca > 3,0 mmol/l) - pārtrauc lietot Kalcitriolu. Indicēta paratireoīdektomija.

6. Seko iPTH līmenim serumā:

- pieļaujama līmenis (pēc ~ 12 mēnešu terapijas) - 15 - 40 pmol/l;
- ja terapijas laikā iPTH līmenis mazinās vairāk nekā par 40 – 60%, Kalcitriola devu samazina par 50%.
- ja iPTH < 15 pmol/l - pārtrauc lietot Kalcitriolu → novēro → kad iPTH ↑
> 40 pmol/l → atsāk lietot Kalcitriolu 50% devā.

Taču ne vienmēr kalcitriola terapija ļauj panākt pietiekami nozīmīgu iPTH koncentrācijas mazināšanos. Apstākļi, kas veicina rezistenci pret kalcitriola terapiju, norādīti 7. tabulā.

7. tabula

Kalcitriola terapijas rezistences cēloņi

Faktors	Sekas
1. Neadekvāta seruma P kontrole: <ul style="list-style-type: none"> • P uzņemšana ar uzturu • neadekvāta fosforsaistošo preparātu lietošana: <ul style="list-style-type: none"> - kalcija karbonāts - kalcija acetāts - alumīnija hidroksīds 	Hiperfosfatēmija → Slikta atbildreakcija uz kalcitriola terapiju Hiperkalcēmijas risks Adinamiska kaulu bojājuma risks
2. Kalcija daudzuma koriģēšana dializātā: <ul style="list-style-type: none"> - 1,5 – 1,75 mmol/l - 1,25 mmol/l - 1,0 mmol/l 	Hiperkalcēmijas risks Drošāka kalcitriola un fosforsaistošo maisījumu lietošana Nepieciešama lielāka kalcitriola deva
3. Neadekvāta kalcitriola deva vai ievadīšanas veids	p/o - 0,5 – 2 μg/dienā vai 2 – 4 μg 3 reizes nedēļā i/v - 4 – 5 μg 2 reizes nedēļā
4. Epiitēlijķermenīšu hiperplāzijas pakāpe un veids	Epiitēlijķermenīšu lielums > 1 cm ³ - maz VDR un slikta atbildreakcija uz kalcitriola terapiju; Nodulāra hiperplāzija - maz VDR, šūnu monoklonāla augšana un slikta atbildreakcija uz kalcitriola terapiju

Pēdējos gados arvien lielāku interesi izraisa jaunu D vitamīna metabolītu lietošana sekundārās hiperparatireozes ārstēšanā. Daži no tiem (22-oksakalcitriols, parikalcitols vai 19-nor-1,25-dihidroksi-D₂ vitamīns un dokserkalciferols vai 1α-OH D₂ vitamīns), līdzīgi kalcitriolam un alfacalcidolam, pietiekami efektīvi nomāc iPTH sekrēciju, bet mazākā mērā izraisa hiperkalcēmiju un hiperfosfatēmiju. Taču joprojām nav pietiekami daudz klīnisku pētījumu, kas ļautu pārliecinoši šo pieņēmumu apstiprināt.

Paratireoīdektomija

Paratireoīdektomija ir pēdējais solis smagas sekundāras hiperparatireozes terapijā. Paratireoīdektomiju skaits pēdējo desmit gadu laikā krasi sarucis, jo plašākas kļuvušas PTH sintēzes un sekrēcijas nomākšanas iespējas. Tikai tad, kad

izsmeltas visas konservatīvās terapijas iespējas (hiperfosfatēmijas korekcija, kalcija līmeņa mazināšana dializātā, ikdienas vai pulsa terapija ar D vitamīna aktīviem metabolītiem), jāapsver hiperparatireozes operatīvās ārstēšanas iespēja.

Lai gan vairumam pacientu PTH sekrēciju izdodas nomākt ar medikamentozu terapiju, tomēr nelielai daļai slimnieku, par spīti terapijai, atrod izteikti augstu PTH līmeni serumā (> 100 pmol/l). Ja šādiem slimniekiem pievienojas arī hiperkalcēmija, iespējams, ka viņiem izveidojusies t.s. terciārā hiperparatireoze, kuņas galvenais cēlonis ir epitēlijķermenīšu hiperplāzija. Šādi epitēlijķermenīši parasti ir rezistenti pret kalcitriola terapiju. Arī nekoriģējama hiperfosfatēmija var veicināt epitēlijķermenīšu šūnu proliferāciju. Tāpēc indikācijas paratireoīdektomijai ir

- augsts iPTH līmenis serumā un refraktāra hiperkalcēmija;
- histoloģiski apstiprināts smags fibrozējošs osteīts, ko neizdodas ārstēt ar kalcitriolu;
- nieze, ko neizdodas ārstēt ar medikamentiem;
- diseminēta ādas nekroze;
- izteikta mīksto audu kalcifikācija, ko pavada nekoriģējama hiperfosfatēmija;
- augsts iPTH līmenis serumā un epitēlijķermenīšu lielums (vismaz vienam dziedzerim), kas pārsniedz $0,5 \text{ cm}^3$ jeb $1 \text{ cm } \emptyset$.

Pirms paratireoīdektomijas noteikti jāpārlicinās, vai slimnieku sūdzības un klīniskā atrade (sāpes kaulos, hiperkalcēmija, rentgenoloģisko izmeklējumu rezultāti) nav saistīta ar citu nopietnu renālās osteodistrofijas formu – adinamisku kaulu bojājumu un/vai alumīnija depozičiem kaulos (alumīnija koncentrācija serumā, DFO raudze, kaulu biopsija), jo pēc paratireoīdektomijas šis pārmaiņas kaulos var krasi pasliktināties.

Pirms operācijas ļoti būtiski konstatēt epitēlijķermenīšu skaitu un precīzu lokalizāciju. Parasti atrod 4 dziedzerus, kas novietoti abpus vairogdziedzerim. Taču apmēram 10% gadījumu konstatē vairāk nekā 4 epitēlijķermenīšus. Tāpēc ultrasonogrāfiska izmeklēšana, krāsu doplersonogrāfija (ja tajā konstatē hipertrofēto dziedzeru asinsapgādi, var domāt par dziedzeru nodulāru hiperplāziju), datortomogrāfija un kodolumagnētiskās rezonanses izmeklēšana var palīdzēt vizualizēt epitēlijķermenīšus pirms operācijas.

Ir trīs paratireoīdektomijas metodes:

- 1) **subtotāla epitēlijķermenīšu rezekcija** – operācijas laikā tiek izņemti visi epitēlijķermenīši, atstājot 40 – 60 mg vismazākā dziedzeņa audu. Šai gadījumā hiperparatireozes recidīva risks ir diezgan liels, bet atkārtota ķirurģiska iejaukšanās kakla apvidū saistīta ar lielāku mirstības risku;
- 2) **totāla paratireoīdektomija ar autotransplantāciju** – operācijas laikā izņem visus epitēlijķermenīšus, bet nelielu dziedzeņa audu gabaliņu transplantē augšdelma muskuļu kabatā. Šādas operācijas gadījumā hiperparatireozes recidīva risks ir neliels ($< 7\%$) un vajadzības gadījumā epitēlijķermenīša audu gabaliņu no augšdelma viegli izņemt;
- 3) **totāla paratireoīdektomija bez autotransplantācijas** – tiek izņemti visi epitēlijķermenīši, neatstājot organismā dziedzeņa atlieku audus. Šo metodi pēdējos gados izmanto samērā reti, baidoties no turpmākas hipoparatioreozes, dziļas hipokalcēmijas un adinamiska kaulu bojājuma attīstības.

Ķirurģiskas dziedzeņa rezekcijas vietā var izmantot **spirta injekciju epitēlijķermenīšos ultrasonogrāfijas kontrolē** (it īpaši ja ir viena atsevišķa dziedzeņa izteikta hiperplāzija vai recidīvs pēc subtotālas paratireoīdektomijas).

Pēc paratireoīdektomijas vairumam slimnieku pirmajās pēcoperācijas dienās veidojas nopietna hipokalcēmija. To noteic funkcionāla hipoparatioreoze uz iepriekšējas hiperkalcēmijas vai transitīvas ishēmijas fona. Tāpēc kalcija koncentrācija serumā jānoteic 2 – 3 reizes dienā un jāordinē adekvāta kalcija un kalcitriola preparātu deva. Ieteic lietot 5 – 10 g kalcija karbonāta dienā perorāli (kad slimnieks pēc operācijas sāk ēst). Smagākos gadījumos, kad slimniekam draud tetānija (Hvosteka un Truso simptoms) vai kalcija koncentrācija serumā $< 2,0$ mmol/l, ordinē kalcija preparātus intravenozi (500-800 mg elementārā kalcija dienā). Tā kā šiem slimniekiem konstatē arī kalcitriola deficītu,

gan vairākas dienas pirms operācijas (ja tas nav darīts sistemātiski jau iepriekš), gan pēc operācijas ieteic lietot 0,5 – 2.0 µg kalcitriola dienā, devu individuāli koriģējot atkarā no kalcija koncentrācijas serumā. Turpmāk kalcitriola terapijas nepieciešamību noteic iPTH koncentrācija serumā.

Izmantotā literatūra:

1. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 3]: 3-8
2. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 14-19
3. Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 20-25
4. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Patophysiological consequences. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 31-37
5. Adams JE. Renal bone disease: Radiological investigation. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 38-41
6. Slatopolsky E, Dusso A, Brown A. New analogs of vitamin D₃. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 46-51
7. Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T, Kurokawa K. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 65-69
8. Drüeke TB. Extraskelētaļi problēmas un amiloidi. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 89-93
9. Ritz E, Schömig M, Bommer J. Osteodistrofija milēniumā. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: 94-98
10. Ferreira A. Bioķemiskie marķeri kaulu apgrozības diagnostikā nieru osteodistrofijā: ko mēs esam, ko mēs vajagam? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 3]: 29-32
11. Hamdy NAT. Nieru kaulu slimību spektrs. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 4]: 14-18
12. Sweny P. Optimālais devu režīms vitamīna D administrācijā nieru mazspējā. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 4]: 29-32
13. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G. Aplastiskā nieru osteodistrofija. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 29-31
14. Posner GH. Nieru vitamīna D analogi. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 32-36
15. Drüeke TB. Kliniskā pieeja urēmiskajam pacientam ar ekstraskelētaļi kalcifikācijām. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 37-42
16. Fernandez E, Llach F. Ieteikumi intravenozā kalcitriola dozēšanai dialīzē pacientiem ar sekundāro hiperparatiroīdismu. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 96-101
17. D'Haese PC, Couttenye MM, De Broe ME. Diagnostika un ārstēšana alumīnija kaulu slimībā. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 74-79
18. Ritz E, Passlick-Deetjen J, Lippert J. Kāda ir atbilstošā dialīzāta kalcija koncentrācija dialīzē pacientam? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 91-95
19. Practical guidelines for the management of renal osteodystrophy. Baxter Healthcare Corporation. 1994.
20. UpToDate in Medicine. CD-ROM. V. 7.2, BDR-UpToDate, Inc.