Отчет о конференции KDIGO

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-1-20-37

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек: согласительная конференция инициативы по улучшению глобальных исходов при болезнях почек (KDIGO)

Маркус Кеттелер[1], Питер Эвенпол[2,3], Рэйчел М. Холден[4], Тамара Исакова[5], Ханне Скоу Йоргенсен[6,7], Хиротака Комаба[8], Томас Л. Николас[9], Смита Синха[10,11], Марк Г. Вервлоэт[12], Майкл Чонг[13], Дженнифер М. Кинг[13], Морган Э. Грэмс[14], Мишель Жадуль[15] и Роза М.А. Мойсес[16]; от имени участников конференции[17]

[1] Отдел общей внутренней медицины и нефрологии, Больница Роберт Бош, Штутгарт, Германия; [2] Отдел микробиологии, иммунологии и трансплантации и исследовательская группа по нефрологии и трансплантации почки, Католический университет Лювена, Лювен, Бельгия; [3] Отдел нефрологии и трансплантации почки Университетской больницы Лювена, Лювен, Бельгия; [4] Отдел медицины, Королевский университет, Кингстон, Онтарио, Канада; [5] Отделение нефрологии и гипертензии, Медицинский отдел и центр исследований метаболизма и здоровья, Институт общественного здоровья и медицины, Медицинская школа Фейнберг Северо-Западного университета, Чикаго, Иллинойс, США; [6] Отдел нефрологии Университетской больницы Ольберга, Ольберг, Дания; [7] Отдел клинической медицины, Университет Орхуса, Орхус, Дания; [8] Отделение нефрологии, эндокринологии и метаболизма, Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Медицинская школа Университета Токай, Исехара, Япония; [9] Отдел медицины, Отделение костных и минеральных заболеваний, Медицинская школа Университета Вашингтона, Сент-Луис, Миссури, США; [10] Почечный директорат, Траст фонда Национальной службы здоровья, Салфорд, Великобритания; [11] Манчестерский академический медицинский научный центр, Университет Манчестера, Манчестер, Великобритания; [12] Отдел нефрологии Department of Nephrology, Медицинский центр Университета Радбауд, Неймеген, Нидерланды; [13] KDIGO, Брюссель, Бельгия; [14] Отдел медицины, Медицинская школа Лангон, Университет Нью-Йорка, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США; [15] Университетская клиника Сент-Люк, Католический Университет Лювена, Брюссель, Бельгия; и [16] Лабратория почечной патофизиологии, Отдел нефрологии, Клиническая больница факультета медицины Университета Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия

Для переписки: Роза А.М. Мойсес – Rosa M.A. Moysés, Rua Iperoig, 690 ap 121, São Paulo SP 05016-000, Brazil. E-mail: rosa.moyses@uol.com.br или Маркус Кеттелер – Markus Ketteler, General Internal Medicine and Nephrology, Robert-Bosch-Hospital, Auerbachstrasse 110, 70376 Stuttgart, Germany. E-mail: markus.ketteler@rbk.de

[17] Остальные участники Конференции перечислены в Приложении.

Перевод на русский язык К.А. Вишневского и Е.В. Паршиной под редакцией А.Ю. Земченкова

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен KDIGO

Для цитирования: Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек: согласительная конференция инициативы по улучшению глобальных исходов при болезнях почек (KDIGO). Перевод на русский язык К.А. Вишневского и Е.В. Паршиной под редакцией А.Ю. Земченкова. Нефрология и диализ. 2025. 27(1):20-37. doi: 10.28996/2618-9801-2025-1-20-37

Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

Markus Ketteler[1], Pieter Evenepoel[2,3], Rachel M. Holden[4], Tamara Isakova[5], Hanne Skou Jørgensen[6,7], Hirotaka Komaba[8], Thomas L. Nickolas[9], Smeeta Sinha[10,11], Marc G. Vervloet[12], Michael Cheung[13], Jennifer M. King[13], Morgan E. Grams[14], Michel Jadoul[15] and Rosa M.A. Moyses[16]; for Conference Participants[17]

[1] Department of General Internal Medicine and Nephrology, Robert-Bosch-Hospital, Stuttgart, Germany; [2] Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Nephrology and Renal Transplantation Research Group, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; [3] Department of Nephrology and Renal Transplantation, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; [4] Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; [5] Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine and Center for Translational Metabolism and Health, Institute for Public Health and Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA; [6] Department of Nephrology, Aalborg

University Hospital, Aalborg, Denmark; [7] Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; [8] Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan; [9] Department of Medicine, Division of Bone and Mineral Diseases, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri, USA; [10] Renal Directorate, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, Salford, UK; [11] Manchester Academic Health Sciences Centre, University of Manchester, Manchester, UK; [12] Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; [13] KDIGO, Brussels, Belgium; [14] Department of Medicine, New York University Langone School of Medicine, New York, New York, USA; [15] Cliniques Universitaires Saint Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; and [16] Laboratório de Fisiopatologia Renal (LIM 16), Nephrology Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence: Rosa M.A. Moysés, Rua Iperoig, 690 ap 121, São Paulo SP 05016-000, Brazil. E-mail: rosa.moyses@uol.com.br or Markus Ketteler, General Internal Medicine and Nephrology, Robert-Bosch-Hospital, Auerbachstrasse 110, 70376 Stuttgart, Germany. E-mail: markus.ketteler@rbk.de

[17] Additional Conference Participants are listed in the Appendix.

Translated into Russian by K.A. Vishnevskii and E.V. Parshina, edited by A.Y. Zemchenkov

Translation initiated by the Russian Dialysis Society and approved by KDIGO

For citation: Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Translated into Russian by K.A. Vishnevskii and E.V. Parshina, edited by A.Y. Zemchenkov. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(1):20-37. doi: 10.28996/2618-9801-2025-1-20-37

В 2017 году инициатива "Улучшение глобальных исходов болезней почек" (KDIGO) опубликовала обновленные Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке, профилактике и лечению Минеральных и Костных нарушениях при хронической болезни почек – (МКН-ХБП). С тех пор были опубликованы новые свидетельства, касающиеся оценки нарушений минерального обмена, качества и обмена костной ткани, выявления и предотвращения кальцификации сосудов, определения целевого уровня витамина D и регулирования паратиреоидного гормона. Для углубленного рассмотрения новых взглядов в октябре 2023 года KDIGO провела Согласительную конференцию по МКН-ХБП: Прогресс и пробелы в знаниях на пути к персонализации медицинской помощи.

Участники пришли к заключению, что Рекомендации по МКН-ХБП от 2017 года в значительной степени сохранили свое соответствие доступным свидетельствам. Однако рамки Рекомендаций 2017 года, состоящих из 3 основных разделов – биохимические нарушения минерального обмена, патология кости и кальцификация сосудов – возможно, уже не наилучшим образом отражают имеющиеся в настоящее время данные, касающиеся диагностики и лечения. В будущих рекомендациях можно было бы рассмотреть минеральный гомеостаз и нарушения эндокринной системы у взрослых в контексте двух клинических синдромов: остеопороза, связанного с ХБП, включая повышенный риск переломов у пациентов с ХБП и связанную с ХБП сердечно-сосудистую патологию, включая сосудистую кальцификацию и структурные аномалии, такие как кальцификация клапанов и гипертрофия левого желудочка. Участники конференции подчеркнули, что сложность синдрома костных и сердечно-сосудистых проявлений МКН-ХБП требует индивидуального подхода к лечению.

Ключевые слова: *кальций, МКН-ХБП, паратиреоидный гормон, фосфат, почечная остеодистрофия, витамин D*

Kidney International (2025) **107**, 405-423; https://doi.org/10.1016/ j.kint.2024.11.013

Copyright ª 2024, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Это статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

In 2017, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) published a Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKDMBD). Since then, new lines of evidence have been published related to evaluating disordered mineral metabolism and bone quality and turnover, identifying and inhibiting vascular calcification, targeting vitamin D levels, and regulating parathyroid hormone. For an in-depth consideration of the new insights, in October 2023, KDIGO held a Controversies Conference on CKD-MBD: Progress and Knowledge Gaps Toward Personalizing Care. Participants concluded that the recommendations in the 2017 CKD-MBD guideline remained largely consistent with the available evidence. However, the framework of the 2017 Guideline, with 3 major sections–biochemical abnormalities in mineral metabolism; bone disease; and vascular calcification–may no longer best reflect currently available evidence related to diagnosis and treatment. Instead, future guideline efforts could consider mineral homeostasis and deranged endocrine

systems in adults within a context of 2 clinical syndromes: CKD-associated osteoporosis, encompassing increased fracture risk in patients with CKD; and CKD-associated cardiovascular disease, including vascular calcification and structural abnormalities, such as valvular calcification and left ventricular hypertrophy. Participants emphasized that the complexity of bone and cardiovascular manifestations of CKD-MBD necessitates personalized approaches to management.

Key words: *calcium; CKD-MBD; parathyroid hormone; phosphate; renal osteodystrophy; vitamin D*

Kidney International (2025) **107**, 405-423; https://doi.org/10.1016/ j.kint.2024.11.013

Copyright ª 2024, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).
Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Минеральные и Костные нарушения при Хронической Болезни Почек (МКН-ХБП) поражают костную и сердечно-сосудистую системы, встречаются на всех стадиях ХБП и являются результатом отдельного и комбинированного воздействия традиционных и специфичных для ХБП факторов риска развития заболеваний костной и сердечно-сосудистой системы (Рисунок 1).

Специфические для ХБП факторы риска включают в себя факторы, возникающие в результате взаимодействия уремических токсинов, нарушений минерального обмена и изменения активности иммунной, эндокринной, нейрогормональной и желудочно-кишечной систем. Диагностика нарушений, связанных с МКН-ХБП, может быть основана на следующем: (i) биохимическом анализе (кальций, фосфор, 25-гидроксивитамин D [25-(OH)] D), уровне паратиреоидного гормона [ПТГ], фактора роста фибробластов-23 [FGF23] и маркеров остеогенеза и резорбции); (ii) визуализация скелета (снимки грудного/поясничного отделов позвоночника и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия); (iii) гистоморфометрические исследования (на основе биопсии кости); и/или (iv) визуализация сердечно-сосудистой системы (кальцификация сосудов, эхокардиограмма).

Инициативой "Улучшение Глобальных Исходов Болезней Почек" (KDIGO) в 2009 году были опубликованы первые Клинические рекомендации по диагностике, оценке, профилактике и лечению МКН-ХБП [1]. В 2017 году было опубликовано выборочное обновление Рекомендаций [2]. С тех пор в области МКН-ХБП появились новые свидетельства. Чтобы обобщить и оценить новые взгляды с точки зрения их актуальности и потенциального влияния на оказание помощи пациентам, в октябре 2023 года KDIGO провела Согласительную конференцию "МКН-ХБП: прогресс и пробелы в знаниях на пути к персонализации медицинской помощи". Обсуждения на конференции были организованы в 4 основных группах: (i) коррекция вторичного гиперпаратиреоза; (ii) остеопороз, морфология костей и гистопатология; (iii) поддержание гомеостаза фосфатов и кальция; и (iv) диагностические тесты и вмешательства при кальцификации сердечно-сосудистой системы.

В ходе обсуждений на конференции участники подчеркивали сложный характер лечения хрупкости костей и сосудистых аномалий у пациентов с ХБП и необходимость учета состояния здоровья и предпочтений пациентов при проведении лечения (Рисунок 2). Был достигнут консенсус в отношении того, что первоначальные рамки руководства 2009 года и обновления 2017 года, возможно, уже не наилучшим образом отражают имеющиеся в настоящее время фактические данные, касающиеся диагностики и лечения в клинической практике. Концепция состоит в том, чтобы сосредоточиться на двух клинических синдромах у взрослых: ассоциированные с ХБП остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. И то, и другое можно было бы включить в более общие расстройства сердечно-сосудистой и костной систем. В этом отчете суммированы основные темы, ставшие предметом обсуждений на конференции, определены ключевые потребности в исследованиях и области, которые следует рассмотреть при разработке будущих рекомендаций. Презентации, представленные на пленарных сессиях, доступны на сайте KDIGO: https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-personalizing-ckdmbd-care/.

ОСТЕОПОРОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ХБП

Терминология

Ключевым вопросом Согласительной конференции была концепция хрупкости костей и остеопороза в сопоставлении с синдромом почечной остеодистрофии (ROD) у пациентов с ХБП. Основная проблема заключалась в том, что термин "ROD" представляет собой препятствие на пути коррекции рисков переломов и способствует неоправданному подходу, ориентированному на уровни ПТГ, кальция и фосфатов в лечении костной патологии. Этот подход сосредоточен исключительно на обмене костной ткани и игнорирует другие критические нарушения свойств костной ткани, которые также повышают риск переломов, но не корректируются стратегиями, направленными на достижение уровней ПТГ, кальция и фосфатов. Участники конференции

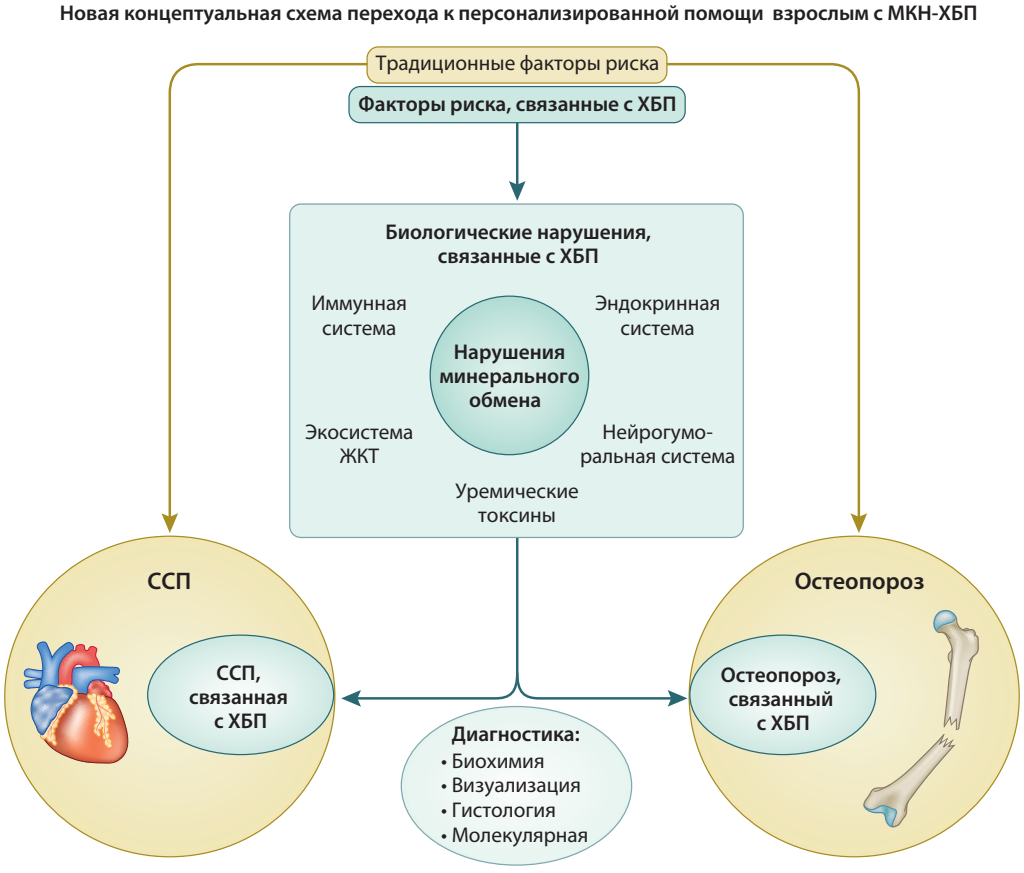

Рисунок 1 | Концептуальная схема перехода к персонализированному лечению взрослых с синдромом минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек – (МКН-ХБП). МКН-ХБП является результатом отдельного и комбинированного воздействия традиционных и специфичных для ХБП факторов риска развития заболеваний скелета и сердечно-сосудистой патологии. Факторы риска, связанные с ХБП, включают взаимодействие нарушений минерального обмена, иммунной, эндокринной, нейрогормональной и желудочно-кишечной систем и воздействия уремических токсинов. Хотя сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с ХБП, и остеопороз существуют в пределах более широкого контекста патологии сердечно-сосудистой и костной систем, но степень их пересечения до конца не изучена. Диагностика нарушений, связанных с МКН-ХБП, может быть основана на следующем: (i) биохимическом исследовании (кальций, фосфор, 25-гидроксивитамин D, паратиреоидный гормон, фактор роста фибробластов-23 и маркеры формирования и резорбции кости); (ii) визуализации скелета (рентгенография грудного/поясничного отделов позвоночника и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия); (iii) гистоморфометрические исследования (биопсия кости); и/или (iv) визуализация сердечно-сосудистой системы (сосудистая кальцификация, эхо-кардиограмма). Как только будут выявлены клинические проявления МКН-ХБП, следует начать принимать меры по снижению тяжести и замедлению прогрессированию заболевания, чтобы предотвратить негативные клинические исходы, включая потерю костной массы, переломы, серьезные неблагоприятные сердечные события и/или смерть.

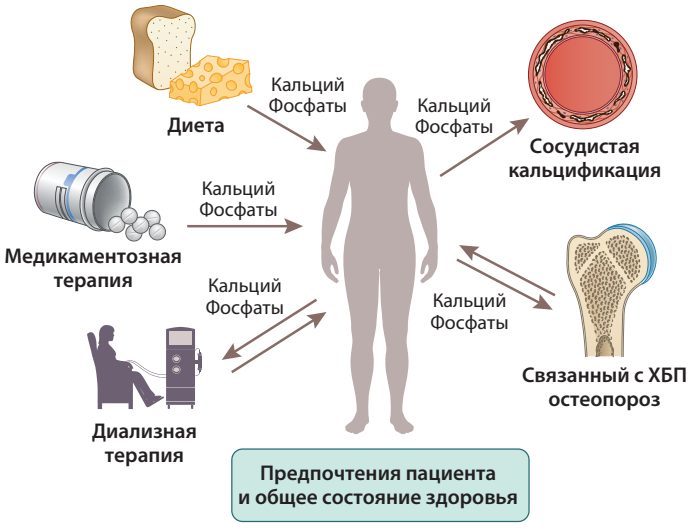

Рисунок 2 | Комплексный подход к лечению скелетных и сосудистых осложнений хронической болезни почек (ХБП). Персонализированная стратегия оптимального регулирования уровня кальция и фосфатов у пациентов с ХБП должна учитывать фенотип минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек в целом, а также общее состояние здоровья, приоритеты и предпочтения конкретного пациента. Источниками кальция и фосфатов являются диета, лекарственные препараты и костная ткань (при высокой скорости обмена). Фосфаты выводятся из циркуляции во время сеанса диализа, в то время как поток кальция может быть двунаправленным. Как кальций, так и фосфат могут потребляться костной тканью во время реминерализации костей (синдром голодной кости).

Таблица 1 | Согласованные точки зрения, комментарии к клиническим рекомендациям, основные пробелы в знаниях и приоритеты исследований в области МКН-ХБП

	Остеопороз, связанный с ХБП	Сердечно-сосудистая патология, связанная с ХБП
Важные клинические концепции	• В большинстве случаев для оценки регенерации костной ткани достаточно определения маркеров костеобразования и резорбции. В некоторых случаях может потребоваться биопсия кости для выявления комплексных заболеваний костей. • Следует отказаться от концепции "плейотропного" эффекта в отношении как питательных веществ, так и активного витамина D. Однако для контроля уровня ПТГ низкие дозы активного витамина D могут быть полезным дополнением к пищевому витамину D и диетическому ограничению фосфатов. • ПТГ не является единственным маркером костного обмена, и показатели ПТГ необходимо оценивать в зависимости от уровня кальция, фосфатов и 25(OH)-витамина D	• Рекомендации по потреблению кальция должны быть индивидуальными, с учетом состояния минерального обмена, общего баланса кальция, сопутствующей терапии, а также состояния костей и сосудов. • Не следует игнорировать риски гипокальциемии. Разумно рассмотреть причину гипокальциемии и устранить ее.
Комментарии к Клиническим рекомендациям	• Хотя в Клинических рекомендациях 2009 года использовался термин "целевой" для уровней ПТГ, в 2-9 раз превышающих ВГН при ХБП 5 стадии [1], существует неопределенность в отношении того, является ли это на самом деле оптимальным диапазоном. • В будущих рекомендациях следует проводить различие между персистирующим и вторичным гиперпаратиреозом после трансплантации почки, поскольку они различаются как по биохимическим проявлениям, так и по патофизиологии.	• Необходимы рекомендации по достаточному потреблению кальция пациентами с ХБП, в том числе по безопасному верхнему пределу, чтобы избежать риска прогрессирования сосудистой кальцификации. • Будущая рабочая группа могла бы рассмотреть вопрос о том, рекомендовать ли измерение уровня ионизированного кальция в крови. • Необходимы рекомендации по комплексному ведению кальцифилаксии.
Пробелы в знаниях и ключевые вопросы	• Оказывает ли прием витамина D какое-либо влияние на важные исходы по МКН-ХБП. • Каков верхний предел безопасности содержания 25-(OH) D в крови и следует ли стремиться к уровню >75 нмоль/л [30 нг/мл] у пациентов с ХБП. • Должен ли нижний предел содержания 25-(OH)D у людей с ХБП, не находящихся на диализе, отличаться от такового для общей популяции? • Выигрывают ли пациенты с ХБП, не находящиеся на диализе, от достижения какого-либо целевого уровня ПТГ? • Как корректировать вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, для улучшения клинически значимых исходов, включая исходы, о которых сообщают пациенты? • Как определить оптимальный уровень ПТГ и фосфатов при ХБП-5 (на индивидуальной основе)? • Каковы оптимальные цели для ПТГ в раннем и позднем пост-трансплантационном периоде? • Каковы результаты долгосрочного наблюдения за состоянием костей и минерального обмена в период более года после трансплантации. • Как вести коррекцию нарушений минерального обмена после трансплантации почки? • Каково долгосрочное воздействие на уровень фосфатов в сыворотке крови мер, стимулирующих резорбцию костной ткани? • Каковы оптимальные уровни кальция в сыворотке крови у пациентов с ХБП на всех стадиях? • Каковы оптимальные протоколы терапии, нацеленной на состояние кости? ◦ Сроки, выбор препаратов, оценка исходов.	• Каковы методы оценки баланса кальция, потоков кальция внутри тела и отложений в тканях. • Как точно измерить массообмен кальция во время диализа на индивидуальном уровне. • Есть ли польза от оптимизации потребления кальция при ХБП. • Как выявить пациентов, которым может быть полезно изменение уровня магния в сыворотке крови. • Способно ли модулирование уровня магния в сыворотке крови замедлить или предотвратить сосудистую кальцификацию или другие неблагоприятные клинические исходы при почечной недостаточности, или влияет ли это на обмен костной ткани. • На что указывают уровни кальципротеиновых частиц (CPP) у пациентов, находящихся на гемодиализе, и приводят ли их изменения к улучшению клинических исходов? • Каковы подтвержденные гистологические критерии диагностики кальцифилаксии. • Какова клиническая значимость и применимость измерения FGF23. • Какова клиническая значимость и применимость измерения klotho.
Приоритеты в исследованиях	• Стандартизировать методы измерения ПТГ. • Включить исходы, ориентированные на пациента, в будущие исследования по коррекции МКН-ХБП и в оценку клинической практики. • Оценить долгосрочное воздействие на уровень фосфатов в рамках исследований препаратов, воздействующих на костную ткань. • Определить зависимость эффекта от дозы при приеме различных доз/составов витаминов D2/D3 и их влияние на уровень ПТГ, кальция и фосфатов при ХБП. • Выявить оптимальные методы коррекции вторичного гиперпаратиреоза при ХБП без диализа.	• Испытания стратегий лечения с первичными сосудистыми конечными точками должны также включать соответствующие костные конечные точки, и наоборот. • Выяснить предпочтения пациентов в отношении коррекции обмена кальция и фосфатов по всему спектру ХБП. • Оценить целевой эффект новых методов лечения для снижения уровня FGF23 при ХБП С3–С4 и блокирования FGF23 при ХБП С5д на сердечно-сосудистые исходы.

Таблица 1 | (Продолжение)

	Остеопороз, связанный с ХБП	Сердечно-сосудистая патология, связанная с ХБП
Приоритеты в исследованиях	• Сравнить два различных целевых уровня ПТГ при ХБП без диализа. • Провести наблюдательные исследования для определения связи между персистирующим гиперпаратиреозом после трансплантации и исходами в отношении костной ткани и сосудов. • Определить влияние различных протоколов измерения профиля МКН-ХБП на исходы, ориентированные на пациента, в том числе, после паратиреоидэктомии. • Расширить участие пациентов с ХБП в клинических испытаниях препаратов, воздействующих на костную ткань, и создать реестры для пациентов с остеопорозом, ассоциированным с ХБП. • Гармонизировать методы анализа маркеров обмена костной ткани. ◦ Оценить взаимосвязь и динамику результатов измерений с клиническими исходами (летальность, сердечно-сосудистый риск и переломы), а также определить пороговые значения для вмешательства при ХБП. • Провести испытания по изучению влияния витамина D/кальция на биологию скелета и исходы, чтобы определить их оптимальные целевые уровни при ХБП. • Провести РКИ или прагматические исследования результатов применения антирезорбтивных и анаболических препаратов о отношении состояния скелета при ХБП. • Содействовать усилиям по определению минеральной плотности костной ткани с помощью DXA в качестве суррогатного исхода в отношении переломов при ХБП. • Изучить роли искусственного интеллекта в диагностике, мониторинге и прогнозировании исходов для состояния скелета. • Рассмотреть возможности использования специальных служб помощи при переломами при ХБП [CKD-specific fracture liaison services*] для улучшения ведения пациентов с переломами и снижения будущих рисков.	• Использовать новые методы (изотопы кальция, позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F-фторидом натрия и периферическую количественную компьютерную томографию высокого разрешения) для изучения баланса кальция в тканях на разных стадиях ХБП. • Адекватно проведенные РКИ, использующие надежные конечные точки для выявления кальцификации сосудов, должны также включать конечные точки, относящиеся к гистологии, биомаркерам обмена костной ткани или переломам костей. • Необходимы длительные и масштабные РКИ (например, по SNF472, магнию и витамину К) с клинически значимыми конечными точками (например, смерть или серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). • Необходимо адекватно учитывать различия по полу в фосфатном гомеостазе, заболеваниях костей и сосудистой кальцификации. • Унифицировать терминологию, связанную с анализом кальципротеиновых частиц (CPP). • Исследовать биологическую и молекулярную функции CPP и влияния источника фосфатов (диета или костная ткань), а также влияние воспаления на систему фосфатного буфера. • Необходимы рандомизированные клинические испытания для лечения кальцифилаксии.

25-(OH)D, 25-гидроксивитамин D; ХБП, хроническая болезнь почек; CPP, кальципротеиновые частицы; DXA, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; FGF23, фактор роста фибробластов 23; МКН, минеральные и костные нарушения; ПТГ, паратиреоидный гормон; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; ВГН, верхняя граница нормы

** Задачи службы – систематическое выявление пациентов с ХБП, у которых произошел перелом из-за хрупкости костей; тщательная оценка риска перелома, включая определение МПК и оценку МКН-ХБП, организация вмешательств, включая фармакологические и нефармакологические стратегии, для снижения риска перелома в сотрудничестве с нефрологами и другими специалистами для лечения МКН-ХБП и оптимизации здоровья костей; регулярное наблюдение за состоянием здоровья костей и корректировка лечения по мере необходимости; обучение пациентов и их семей по остеопорозу, профилактике переломов и важности соблюдения планов лечения.*

активно обсуждали, может ли изменение терминологии перенести акцент в лечении костной патологии на сам скелет, что предполагает коррекцию дефектов качества кости, которые обуславливают снижение прочности костей у пациентов с ХБП.

Остеопороз – это заболевание костей, которое снижает их прочность и увеличивает риск переломов. Прочность костей определяется как количеством, так и качеством кости. Количественные характеристики кости (т.е. объем) можно оценить визуализацией с помощью двухмерной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) или трехмерной компьютерной томографии (КТ). Качество кости определяется свойствами кости, включая ее геометрию (размер, форму), микроархитектуру (трабекулярную и кортикальную) и свойства тканей (скорость обмена, минерализация, содержание коллагена и наличие микротрещин). Нарушение любого из этих показателей прочности костей увеличивает риск переломов. Клинически остеопороз определяется как снижение минеральной плотности кости по Т-шкале ниже –2,5 по DXA, и/или наличие хрупких переломов при любом уровне минеральной плотности кости (МПК). ROD – это заболевание костей, которое связано с системными нарушениями качества и прочности костей, повышающими риск переломов независимо от МПК. Таким образом, участники конференции рассматривали ROD как часть спектра остеопороза (Рисунок 3). Кроме того, участники конференции признали, что заболевания костей у пациентов с ХБП являются сложными и многогранными, с перекрывающимися признаками ROD и других форм остеопороза (например, связанные с возрастом или малоподвижностью, постменопаузой, гипогонадизмом, вызванные глюкокортикоидами или нарушением питания и т.д.).

Термин "остеопороз, ассоциированный с ХБП" был разработан для того, чтобы признать и подчер-

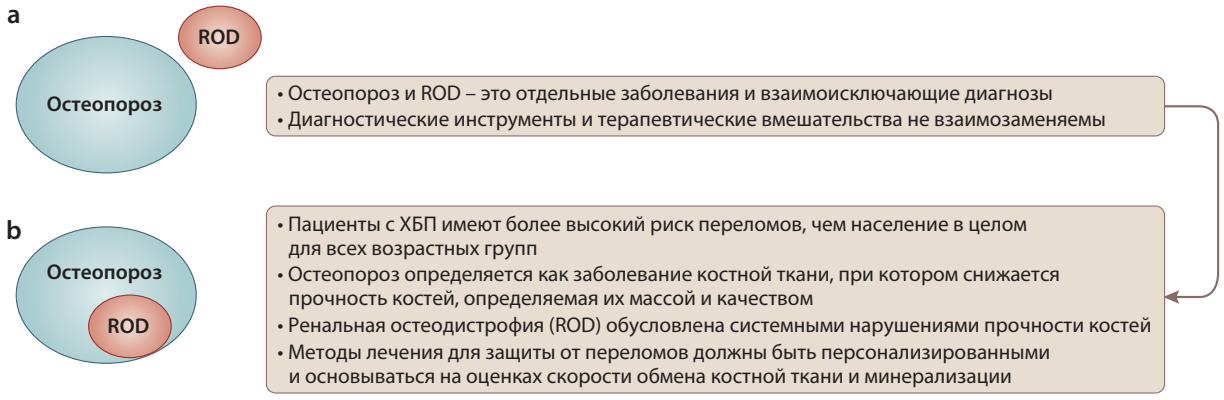

Рисунок 3 | Эволюция терминологии для обозначения почечной остеодистрофии (ROD). Подход к определению ROD менялся по мере осознания, что это заболевание костей, которое ухудшает качество костей и повышает их хрупкость. Остеопороз определяется как заболевание костей, которое снижает прочность костей и увеличивает риск переломов. Прочность костей определяется как количеством, так и качеством костной ткани. ROD обусловлена системными нарушениями прочности костей, которые повышают риск переломов. (a) Взаимоисключающие определения ROD и остеопороза не могут больше применяться в клинике и в исследовательских целях. (b) остеопороз, ассоциированный с хронической болезнью почек (ХБП), – это всеобъемлющее определение ROD и остеопороза, которое отражает системное влияние болезни почек на прочность костей. Это определение может лучше послужить клиническим усилиям по лечению болезни костей, связанных с ХБП, а также послужить основой для исследований патогенеза и риска переломов у пациентов с ХБП.

кнуть, что ROD – это нарушение прочности костей, которое увеличивает риск переломов. Поскольку остеопороз, связанный с ХБП, является отдельной формой остеопороза с перекрывающимися метаболическими заболеваниями костей, стратегии лечения должны быть адаптированы к различным нарушениям качества кости у каждого пациента, а не алгоритмизированы, как при постменопаузальном остеопорозе. Ниже мы опишем подходы, которые обсуждались в отношении диагностики и лечения.

Патогенез

Ключевым вопросом Согласительной конференции стало признание того факта, что коррекцию биохимических нарушений при МКН-ХБП нельзя отделить от оценки соответствующих клинических последствий в виде потери костной массы и переломов [3]. Участники конференции признали необходимость лучшего понимания механизмов, посредством которых уремия, нарушения в желудочно-кишечной и иммунной системе, воспаление и лекарственная терапия влияют на фенотип остеопороза, ассоциированного с ХБП.

Нарушение минерального обмена является важной причиной остеопороза, связанного с ХБП, при этом гиперпаратиреоз и дефицит витамина D играют центральную роль. Параметры минерального обмена (уровни кальция, фосфатов, 25-[OH] D, ПТГ и FGF23) связаны с заболеваниями костей и риском переломов, но вопрос об отдельном их вкладе сложен. Например, при ХБП существует вариабельность реакции скелета на ПТГ. Чувствительность скелета к ПТГ определяется множественными факторами, такими как гиперфосфатемия, уремические токсины, нарушения экосистемы кишечника и воспаление, а взаимодействие этих факторов изучено недостаточно. Высокий уровень ПТГ может ускорять формирование и резорбцию костной ткани, что приводит к целому ряду нарушений качества кости, включая ухудшение микроархитектуры кортикальной кости, аномальную минерализацию кости и изменение кристаллической структуры. Напротив, избыточное восполнение дефицита витамина D активными аналогами может подавлять выработку ПТГ, что ведет к низкообменной или адинамической болезни кости, способствуя формированию и усугублению микротрещин. Кроме того, у пожилых пациентов и тех, кто принимает глюкокортикоиды, может быть нарушена микроструктура трабекул. У пациентов с дефицитом витамина D может быть нарушена минерализация костной ткани. Участники также признали, что остеопороз, связанный с ХБП, проявляется важным клиническим фенотипом после трансплантации почки. Отклонения в биохимических маркерах МКН-ХБП могут различаться до и после трансплантации. Например, персистирующий гиперпаратиреоз после трансплантации почки является независимым фактором риска переломов [4]. Воздействие глюкокортикоидов является важнейшим фактором, предсказывающим потерю костной массы 5-7 и переломы после трансплантации почки [3]. Хотя показано, что минимизация глюкокортикоидной терапии защищает скелет, необходимо учитывать индивидуальный иммунологический риск для каждого пациента для защиты от отторжения трансплантата.

Диагностика

Лабораторная оценка. Фенотип остеопороза, ассоциированный с ХБП, может быть оценен путем

измерения циркулирующих белков, характеризующих клеточные функции остеобластов и остеокластов (Таблица 2) [8-14].

Оценка нескольких биохимических показателей (например, маркеров костного обмена, уровня ПТГ, 25-[OH] витамина D) может помочь в диагностике и определении тяжести клинического фенотипа заболевания, а также являться суррогатными показателями как для характеристики состояния, так и для мониторинга результатов комплексных и персонализированных подходов к лечению.

Скорость обмена костной ткани также можно оценить путем измерения содержания маркеров костеобразования, резорбции или их комбинации. Рекомендуются использовать не выводящиеся почками маркеры костеобразования (костно-специфическая щелочная фосфатаза, интактный N-пропептид проколлагена I типа) и резорбции (тартрат-устойчивая изоформа кислой фосфатазы 5b). Общая щелочная фосфатаза может быть суррогатом костной щелочной фосфатазы, особенно в условиях нормального уровня гамма-глутамилтрансферазы. Уровни выводимых почками биомаркеров следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание функцию почек, более ориентируясь на их изменения во времени, чем единичные определения. Маркеры регенерации костной ткани могут оказаться полезными как для выбора терапии, так и для мониторинга эффекта, как в качестве самостоятельных показателей, так и в дополнение к уровню ПТГ (Дополнительная таблица S1).

ПТГ – гормон, регулирующий обмен в костной ткани, является движущей силой регенерации костной ткани, хотя, если уровень ПТГ перестает представлять скорость обмена кости (например, после лечения антирезорбтивными средствами), он становится ненадежным маркером. Кроме того, у пациентов с ХБП С5д существует значительная "серая зона", в которой уровень ПТГ в сыворотке крови также ненадежен (примерно в диапазоне 2-9-кратного превышения верхней границы нормы). Тем не менее, мониторинг уровня ПТГ и коррекция гиперпаратиреоза имеют решающее значение для общего состояния скелета и сосудов и являются частью комплексной стратегии лечения остеопороза, ассоциированного с ХБП. Другими важными компонентами комплексной стратегии является мониторинг и коррекция сывороточных уровней 25-(OH) витамина D, кальция и фосфатов.

Что касается минерализации костей, то высокий уровень костной щелочной фосфатазы может помочь выявить остеомаляцию на фоне дефицита витамина D, гипокальциемии или гипофосфатемии [15], хотя результаты биопсии кости в больших когортах пациентов свидетельствуют о том, что при современных методах лечения МКН-ХБП остеомаляция встречается редко [16].

Визуализация. Количество костной ткани можно оценить с помощью определения МПК по данным зональной DXA, что позволяет прогнозировать переломы у пациентов с ХБП с точностью, сравнимой с точностью в общей популяции [11, 17, 18]. Зональную МПК также можно использовать для мониторинга эффективности терапии, направленной на состояние кости. Уровень по Т-шкале по ВОЗ одинаково предсказывают риск переломов у пациентов с ХБП и без нее, в том числе, у реципиентов почечного трансплантата [19-21]. Если использование DXA недоступно, у пациентов с ХБП в возрасте ≥40 лет вместо DXA можно использо-

Таблица 2 | Маркеры обмена костной ткани и прогноз переломов при ХБП

Исследование	Целевая группа	N	Частота переломов	Маркер	HR или OR (95% ДИ)	AUC
Barrera-Baena *et al.,* [8] COSMOS study; 2023	ГД	6274	28,5/1000 пациенто-лет	ПТГ	HR 1,04 (1,01-1,08)	
Kashgary *et al.,* [9] 2023	ГД	328	20/1000 пациенто-лет	КЩФ остеопороз	OR 1,004 (1,001-1,007) OR 1,003 (0,998-1,007)	0,665 NA
Matias *et al.,* [10] 2020	ГД	341	31/1000 пациенто-лет	КЩФ ПТГ <300/>800 пг/мл	HR 1,21 (1,16-1,33) HR 1,24 (1,18-1,29)	
Iimori *et al.,* [11] 2012	ГД	485	19/1000 пациенто-лет	костная ЩФ ПТГ DXA шейка бедра DXA тазобедренный сустав	HR 1,04 (1,03-1,04) HR 1,00 (1,00-1,00) HR 0,96 (0,94-0,99) HR 0,97 (0,94-0,99)	0,766 NA 0,610 0,659
Chen *et al.,* [12] 2016	диализ	685 (629 ГД, 56 ПД)	33/1000 пациенто-лет	Фетуин А высокий/низкий ПТГ	HR 0,34 (0,20-0,57) HR 1,04 (1,008-1,12)	
Geng *et al.,* [13] 2019	ХБП С3-С4	5108	18%	ПТГ >101 пг/мл [11 пмоль/мл] как непрерывная величина	HR 1,16 (0,93-1,45)	
Maruyama *et al.,* [14] 2014	ГД	185 277	16/1000 пациенто-лет	ЩФ	HR 1,011 (1,006-1,014)	

ЩФ – щелочная фосфатаза; КЩФ – костная фракция ЩФ; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек; COSMOS – Current management Of Secondary hyperparathyroidism: a Multicentre Observational Study; [*Текущее ведение вторичного гиперпаратиреоза: многоцентровое наблюдательное исследование*]; DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ГД – гемодиализ (превалентные пациенты с ХБП С5Д); HR, отношение рисков; NA, недоступно; OR – отношение шансов; ПД – перитонеальный диализ; ПТГ – паратиреоидный гормон.

вать инструмент оценки риска переломов (FRAX), который позволяет прогнозировать переломы, хотя оценка риска может быть занижена. FRAX не был апробирован у реципиентов почечного трансплантата и его нельзя использовать для мониторинга риска после начала лечения, направленного на состояние кости. К пациентам с ХБП, подверженным высокому риску переломов и, следовательно, подлежащим скринингу на риск переломов, относятся женщины в постменопаузе и страдающие аменореей, мужчины в возрасте ≥50 лет, пациенты, принимающие эквиваленты преднизолона по ≥5 мг в день в течение ≥3 месяцев, а также реципиенты почечного трансплантата [22, 23].

У пациентов с ХБП и гиперпаратиреозом кортикальная кость является наиболее поврежденным компонентом кости. Тазобедренный сустав состоит из кортикальной и трабекулярной кости и является предпочтительным местом для измерения МПК. Лучевая кость на границе средней и нижней трети включает более 80% кортикальной кости, и МПК в этой зоне также можно использовать для оценки влияния гиперпаратиреоза на скелет. Поясничный отдел позвоночника более чем на 90% состоит из трабекулярной кости в неповрежденных позвонках, и при получении передне-заднего изображения с помощью DXA в интересующей области также располагается аорта (потенциально кальцинированная).

Переломы позвонков обычно протекают бессимптомно. Однако они являются важным предиктором будущих переломов и связаны с повышенной летальностью. Оценка переломов позвонков с помощью снимков грудного и поясничного отделов позвоночника или боковой DXA следует проводить в рамках рутинного скрининга на хрупкость костей [24]. Наличие переломов позвонков является показанием к началу целенаправленного лечения, направленного на состояние кости.

Гистоморфометрия костей. Биопсия кости является золотым стандартом для оценки последствий метаболических заболеваний костей скелета. В основном она используется в исследованиях для оценки механизмов развития заболеваний костей на тканевом и клеточном уровнях, а также в оценках воздействия лекарственных препаратов. В клинической практике биопсия кости может выявить нарушения костного обмена и минерализации, а также последствия сложных заболеваний кости, которые невозможно идентифицировать неинвазивно. Однако у большинства пациентов с ХБП решение о лечении принимается без биопсии кости.

Несмотря на то, что существуют клинические опасения в отношении неблагоприятных последствий низкообменной болезни кости, не проведено проспективных клинических исследований, свидетельствующих о том, что само по себе наличие низкообменной остеодистрофии связано с иными клиническими исходами, чем её отсутствие [25, 26]. Тем не менее, данные о низкой скорости обмена кости либо по маркерам скорости обмена, либо по биопсии кости могут повлиять на выбор методов лечения, направленных на состояние кости.

Развивающиеся методы диагностики. В последние годы появились дополнительные методы оценки качества костной ткани. Их диапазон включает от адаптации программного обеспечения DXA для оценки минеральной плотности трабекулярной кости позвонков и структурного анализа бедра до более сложных методов, позволяющих проводить раздельный анализ кортикальной и трабекулярной кости при помощи периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения. Транскриптомный анализ образцов костной ткани, полученных при биопсии, может раскрыть новый взгляд на патофизиологию или выбор терапии. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить, полезен ли какой-либо из этих методов для диагностики, лечения и профилактики переломов при остеопорозе, ассоциированном с ХБП.

Методы лечения

Лечение остеопороза, связанного с ХБП, должно проводиться с использованием стратегий, ориентированных на профиль риска переломов у пациента и тип обмена кости. Хотя нарушения регуляции ПТГ являются, вероятно, основным механизмом влияния ХБП на скорость обмена кости, классической терапии, снижающей уровень ПТГ, может быть недостаточно для предотвращения переломов или других негативных клинических исходов, включая потерю костной массы, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и/или смерть. Комплексный характер лечения остеопороза, связанного с ХБП, требует индивидуального подхода к ведению, базирующегося на выраженности снижения МПК, лежащего в его основе типа нарушения скорости обмена кости, характера метаболических нарушений обмена костной ткани, профилях сердечно-сосудистого риска и предполагаемой продолжительности лечения. Рекомендуется совместное ведение специалистами, имеющими опыт в области почечной и костной патологии.

Достижение целевых уровней кальция и фосфатов. Данные экспериментальных исследований показывают, что гиперфосфатемия повышает резистентность костной ткани к ПТГ, коррелирует с повышением уровня ПТГ и снижает жизнеспособность остеоцитов, что в совокупности влияет на качество костей. И наоборот, гипофосфатемия связана с нарушением минерализации. То же самое можно сказать и о кальции: гипокальциемия стимулирует выработку ПТГ и способствует дефекту минерализации, в то время как гиперкальциемия подавляет выработку ПТГ и снижает жизнеспособность остеоцитов. Таким образом, достижение целевого уровня

кальция и фосфатов важно для здоровья костей. Однако исследований, посвященных воздействию различных уровней кальция или фосфатов на скелет, не проведено, за исключением одного исследования, в котором гипофосфатемия была определена как фактор риска нарушения минерализации в посттрансплантационном периоде [27].

Достижение целевого уровня 25-(OH)D. Учитывая имеющийся объем свидетельств, остается неясным, оказывают ли добавки витамина D какое-либо влияние на важные клинические исходы при ХБП. Недавние крупномасштабные исследования, включавшие подгруппы пациентов с ХБП, не подтвердили каких-либо преимуществ приема витамина D, кроме биохимических эффектов [28]. Однако эти исследования не были специально разработаны для пациентов с дефицитом витамина D, и поэтому их результаты не следует интерпретировать как обоснование для отказа от восполнения дефицита у пациентов с низким уровнем витамина D [29]. В популяции пациентов с пересаженной почкой рандомизированные контролируемые исследования показывают, что уровень 25-(OH)D выше 30 нг/мл может оптимизировать состояние костей по данным МПК и случаям переломов [30, 31].

Достижение целевого уровня ПТГ. Оптимальный уровень ПТГ у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, остается неопределенным. Хотя нет свидетельств в пользу какого-то конкретного уровня ПТГ у таких пациентов, данные наблюдений свидетельствуют о том, что высокие и постепенно повышающиеся уровни ПТГ требуют проведения обследования. Повышенные уровни ПТГ и развитие вторичного гиперпаратиреоза независимо связаны с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми событиями, летальностью и переломами [32, 33]. У пациентов с почечной недостаточностью повышение уровня ПТГ до начала диализа предсказывает высокий уровень ПТГ после начала диализа и необходимость терапии, снижающей уровень ПТГ [34]. Хотя в Клинических рекомендациях 2009 года для ХБП С5д, [1] использовался термин "целевой уровень" для диапазона значений ПТГ, в 2-9 раз превышающих верхнюю границу нормы, существует неопределенность в отношении того, является ли это на самом деле оптимальным диапазоном. Эпидемиологические исследования продемонстрировали J- или U-образную зависимость между уровнем ПТГ и летальностью от всех причин [35-39]. В японской популяции выявлена более линейная зависимость [39]. Неопределенность в отношении целевых уровней ПТГ усугубляется наблюдаемой вариабельностью реакции скелета и почек на ПТГ. У некоторых пациентов биопсия кости может продемонстрировать низкий обмен костной ткани при нормальном уровне ПТГ [40]. Высокая скорость обмена костной ткани может наблюдаться при умеренно повышенном уровне ПТГ [41]. Более широкое использование костных биомаркеров может помочь разграничить низкий обмен костной ткани от высокого.

В обновленных Клинических рекомендациях 2017 года содержалось заключение против рутинного применения активных форм витамина D у пациентов с ХБП до диализа. Действительно, результаты исследований PRIMO (Paricalcitol Capsules Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity in Subjects With Chronic Kidney Disease Stage 3/4 *(Применение парикальцитола в капсулах при сердечной коморбидности, вызванной почечной недостаточностью, у пациентов с хронической болезнью почек 3-4 стадии)* и OPERA (Oral Paricalcitol in Stage 3-5 Chronic Kidney Disease *(Пероральный прием парикальцитола при хронической болезни почек 3-5 стадии)* показали, что применение активных форм витамина D связано с повышенным риском гиперкальциемии без положительного воздействия на сердечно-сосудистое ремоделирование. Однако для контроля уровня ПТГ низкие дозы активного витамина D могут быть полезным дополнением к нутриционному витамину D и ограничению фосфатов в диете. У пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, использование кальцифедиола с пролонгированным высвобождением для повышения уровня 25-(OH)D до необычно высокого уровня (>125 нмоль/л) может дополнительно снижать уровень ПТГ [42-45]. Прежде чем рассматривать доступность и стоимость кальцифедиола с пролонгированным высвобождением и определять цели лечения, необходимы данные о клинически значимых исходах.

При ХБП С5д новые кальцимиметики (этелкальцетид, эвокальцет [46] и упацикальцет [47]) обладают аналогичной или превосходящей эффективностью по снижению уровня ПТГ, чем цинакальцет, хотя не существует свидетельств, подтверждающих преимущества этого класса препаратов в отношении выживаемости [48]. Препараты для внутривенного введения могут снизить общую потребность в приеме таблеток и повысить приверженность к лечению, но могут иметь более короткий период полувыведения.

На основании данных исследования PROCEED (Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism *(Эффект паратиреоидэктомии в сравнении с пероральным приемом цинакальцета на сердечно-сосудистые параметры у пациентов на перитонеальном диализе с выраженным вторичным гиперпаратиреозом)*, при вторичном гиперпаратиреозе возможны как медикаментозные, так и хирургические методы лечения [49]. Паратиреоидэктомия позволила избежать подбора нескольких лекарственных препаратов и показала более существенное увеличение МПК [50]. Наблюдательное исследование по данным Регистра почечных данных Японского общества диализной терапии показали, что паратиреоидэктомия связана с более низкой ле-

тальностью, чем использование кальцимиметиков [51]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемомого исследования показали, что у взрослых с персистирующим гиперпаратиреозом после трансплантации почки, цинакальцет эффективно корректирует как гиперкальциемию, так и гипофосфатемию [52]. В этом исследовании применение цинакальцета не было связано с изменением МПК. В небольшом 12-месячном открытом рандомизированном исследовании оценивалось, является ли субтотальная паратиреоидэктомия более эффективной, чем цинакальцет, для контроля гиперкальциемии, вызванной персистирующим гиперпаратиреозом после трансплантации почки [53]. Субтотальная паратиреоидэктомия приводила к большему снижению уровней ПТГ и кальция и была связана со значительным увеличением МПК шейки бедренной кости. Хотя более ранние исследования вызывали опасения по поводу негативного влияния паратиреоидэктомии на функцию аллотрансплантата, недавний мета-анализ не выявил долгосрочных различий [54]. Учитывая, что рецидив вторичного гиперпаратиреоза наблюдается у значительной части пациентов в течение первого года после трансплантации почки, есть основания для применения кальцимиметиков в этот период. В отношении периода по истечении года после АТП еще предстоит определить оптимальный терапевтический подход (кальцимиметики или паратиреоидэктомия). Использование кальцимиметиков по этому показанию не входит в инструкцию по применению препаратов [53].

Терапия, направленная на состояние кости. В отношении пациентов с ХБП С3б-С5д для препаратов, нацеленных на состояние кости, отсутствуют исследования по эффективности и безопасности в качестве первичной конечной точки для профилактики переломов. Имеются данные вторичного анализа исследований, проведенных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) по регистрации переломов для новых препаратов и первичные данные клинического исследования по зональной МПК. На основании вторичного анализа FDA, антирезорбтивные и анаболические препараты повышают МПК и снижают риск переломов у пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести [55-57]. Клиническое исследование деносумаба и перорального алендроната у пациентов, находящихся на диализе, продемонстрировало увеличение МПК позвоночника в обеих группах [58]. Клиническое исследование ромосозумаба у диализных пациентов продемонстрировал увеличение МПК позвоночника и тазобедренного сустава [59]. Ромосозумаб с последующей терапией деносумабом, у пациентов с почечной недостаточностью привели к увеличению МПК в тазобедренном суставе и шейке бедренной кости [60]. Клиническое исследование терипаратида, построенное на маркерах обмена костной ткани, показало улучшение МПК у пациентов с низкой скоростью обмена [61].

Все препараты, воздействующие на костную ткань, могут вызывать опасения по поводу безопасности для пациентов с ХБП, хотя во многих случаях они вызывают аналогичные опасения и при применении в общей популяции. Многие из них (бисфосфонаты, терипаратид и ромозозумаб для мужчин) применяются у пациентов с ХБП С4-С5 вне установленных инструкцией по применению показаний. Опасения по поводу побочных эффектов включают следующее: (i) для бисфосфонатов: нефротоксичность и, как и в общей популяции, остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедренной кости; (ii) для деносумаба [62, 63]: остеонекроз челюсти, атипичные переломы бедренной кости, гипокальциемия (как и в общей популяции) [63, 64] и реактивация костной резорбции после отмены [65]; (iii) для терипаратида и абалопаратида: гиперкальциемия и гиперурикемия; и (iv) для ромосозумаба: гипокальциемия и, как и в общей популяции, сердечно-сосудистый риск. В популяции пациентов после трансплантации почки определение МПК и изменения маркеров костного обмена могут помочь выявить пациентов с высокими рисками потери костной массы и переломов [21]. Терапия бисфосфонатами может снизить риск переломов и боли в костях после трансплантации почки [66] и её можно рассмотреть у пациентов с высоким риском, исходя из данных зональной МПК и клинических факторов риска.

Нефармакологические вмешательства

Нефармакологические вмешательства, направленные на снижение риска переломов, полезны для всех пациентов с остеопорозом. В общей популяции от 38% до 54% дисперсии в МПК могут быть объяснены факторами окружающей среды [67]. Нефармакологические подходы включают физические упражнения, предотвращение недоедания и дефицита витамина D, адекватное потребление кальция с пищей [68], отказ от курения, ограничение употребления алкоголя и стратегии профилактики падений. Нефармакологические подходы могут быть применены в качестве первого шага и должны рассматриваться для всех пациентов с остеопорозом, ассоциированным с ХБП (и без нее).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ХБП

Терминология

Сосудистая кальцификация, под которой обычно подразумевается кальцификация артерий, представляет собой сложный процесс с многочисленными этиологическими факторами, включая возраст, сахарный диабет, воспаление, атеросклероз и дефицит защитных факторов. Нарушение минерального обмена является важной причиной сердечно-сосу-

дистых заболеваний, связанных с ХБП, особенно кальцификации сосудов, при этом гиперфосфатемия играет центральную роль. Достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии кальцификации сосудов в различных сосудистых руслах; однако патология сосудистого русла напрямую не коррелирует с уровнями кальция и фосфатов в сыворотке крови, и возможности эффективных терапевтических вмешательств пока призрачны. Помимо кальцификации сосудов, гипертрофия левого желудочка является еще одним характерным признаком тяжелой ХБП. Кальцификация артерий и повышенный уровень FGF23 могут быть в значительной степени вовлечены в развитие гипертрофии левого желудочка и последующей застойной сердечной недостаточности при ХБП. В какой-то степени та же патофизиология, которая вызывает кальцификацию сосудов, может способствовать кальцификации клапанов, что, в свою очередь, может способствовать гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности и связано с внезапной смертью при ХБП.

Диагностика

Хотя исходные оценки кальциноза коронарных артерий аорты и их прогрессирование предсказывают летальность от всех причин [69, 70], неизвестно, приводит ли замедление прогрессирования кальцификации сосудов к улучшению прогноза или снижению смертности. Более того, современные методы клинической визуализации не позволяют отличить кальцинированные атеросклеротические бляшки от кальцификации медии сосуда, а это различие может иметь клиническое значение. У детей данных о прогрессировании кальцификации сосудов и потенциальных рисках недостаточно для понимания их последствий.

Визуализация. Кальцификация, выявляемая с помощью электронно-лучевой или мультидетекторной компьютерной томографии [71, 72], эхокардиограммы [73-75] и рентгенологических систем шкалирования [76, 77], связана с неблагоприятными исходами при ХБП. Получено мало данных о результатах стандартной компьютерной томографии грудной клетки или маммографии при ХБП. В настоящее время международные рекомендации по радиологии предлагают оценивать кальциноз коронарных артериях по системам шкалирования при каждой компьютерной томографии грудной клетки. Все методы имеют ограничения, такие как вариабельность результатов между операторами, недостаточная чувствительность, отсутствие сопряжения с электрокардиографией или вариабельность измерений. Для целей клинических испытаний только компьютерная томография достаточно чувствительна, чтобы обнаружить изменения в кальцинозе. Хотя компьютерная томография полезна в исследовательских целях, ее ценность для принятия решений о проведении лечения фосфат-связывающими препаратами или выбором их типа, а также экспозиции нагрузке кальцием неясна. Также неясна роль разграничения кальцификации интимы и медии при визуализации, а также то, является ли прогрессирование кальцификации сосудов значимой конечной точкой.

Биомаркеры. В будущем, наряду с методами визуализации, определять риски и помогать принимать индивидуальные решения о терапевтических подходах могут и биомаркеры. На первый план выходят параметры метаболизма кальципротеина, включая количество сывороточных мономеров кальципротеина и кальципротеиновых частиц (CPP), а также тест на оценку склонности к кальцификации. До сих пор они оценивались отдельно с использованием различных методов анализа или технических платформ, что затрудняло сравнение их относительной эффективности. В нескольких исследованиях была отмечена связь увеличения склонности к кальцификации или повышения CPP с прогрессированием кальцификации сосудов или летальностью, но эта связь не была стабильной в разных исследованиях [78-83]. Неясно, являются ли параметры метаболизма кальципротеина маркерами кальцификации сосудов и влияют ли их изменения на клинические исходы.

Целевые параметры лечения

Фосфаты. С 2017 года не было получено данных, которые позволили бы провести переоценку целевых показателей по содержанию фосфатов во всем спектре ХБП. Результаты текущих прагматических клинических исследований ожидаются не ранее 2026 года. Для стадий ХБП С3-С4 нет исследований, демонстрирующих, что лечение, снижающее уровень фосфатов в условиях нормофосфатемии или снижение уровня FGF23, улучшает значимые клинические результаты. Ожидаются результаты двух исследований (Ferric Citrate and Chronic Kidney Disease in Children *(Цитрат железа и ХБП у детей)* [FIT4KiD] [84] и FRONTIER [Ferric Citrate for the Prevention of Renal Failure in Adults With Advanced Chronic Kidney Disease *(Цитрат железа для профилактики почечной недостаточности у взрослых с прогрессирующей ХБП),* ClinicalTrials.gov NCT05085275]. У пациентов с ХБП С3б-С4 без выраженной гиперфосфатемии два исследования не выявили положительного влияния фосфат-связывающих препаратов на уровень FGF23 в сыворотке крови или скорость каротидно-бедренной пульсовой волны [85, 86]. В настоящее время проводится оценка преимуществ строгого контроля уровня фосфатов при ХБП С5д. Пилотные исследования показали целесообразность установления отдельных целевых показателей уровня фосфатов в разных условиях клинических исследований, а также показали снижение риска прогрессирования кальцификации коронарных артерий у пациентов с более низким уровнем фосфатов [87].

В настоящее время проводится крупное исследование с участием пациентов, находящихся на ГД или на ПД PHOSPHATE (ClinicalTrials.gov NCT03573089), и его результаты могут повлиять на клинические рекомендации, независимо от исхода.

Кальций. Данные исследований, указывающие на оптимальные уровни кальция в сыворотке крови, отсутствуют. Что касается пероральной нагрузки кальцием для взрослого населения в целом, то для оптимального здоровья скелета рекомендуется потребление кальция в количестве 800-1000 мг/сут (Европейское управление по безопасности пищевых продуктов, рекомендации Института медицины США). Два исследования баланса кальция при ХБП показали, что при потреблении 800-1000 мг кальция в день баланс кальция является нейтральным или отрицательным, но является положительным при потреблении 1500-2000 мг кальция в день [90, 91]. В недавно опубликованном Европейском консенсусе по кальцию выражалась обеспокоенность по поводу неблагоприятного влияния на скелет недостаточного потреблении кальция и рекомендовано общее потребление кальция не менее 800-1000 мг/сут для пациентов с ХБП [68]. Данные наблюдений показывают, что у 40-60% пациентов с ХБП С5д потребление кальция составляет менее 800 мг/сут, но может значительно возрасти при использовании кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов. При ХБП С5д общий баланс кальция также зависит от концентрации кальция в диализирующем растворе [92, 93]. Измерение уровня ионизированного кальция в крови может быть сложной задачей с точки зрения логистики, но уравнения с поправкой на альбумин не позволяют точно оценить уровень ионизированного кальция, поэтому отклонения в уровнях ионизированного кальция могут не выявляться [94-97]. В большинстве обсервационных исследований гиперкальциемия неизменно ассоциируется с повышением летальности от всех причин, причем между уровнем кальция в сыворотке крови и летальностью существует J- или U-образная зависимость [98-100]. Гипокальциемия, выявленная при определении уровня ионизированного кальция, также связана с повышением летальности от всех причин [96], а недавнее крупное обсервационное исследование выявило повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии эпизодов гипокальциемии, независимо от их причины [101].

Во время лечения кальцимиметиками нередко развивается тяжелая и симптоматическая гипокальциемия, о которой, вероятно, не всегда сообщается. Тяжелая гипокальциемия (определяемая как уровень общего кальция или кальция с поправкой на альбумин <1,87 ммоль/л или <7,5 мг/дл) отмечается у 7-9% пациентов в ходе клинических испытаний и в наблюдательных исследованиях [102-106]. В клинических испытаниях риск развития симптомов, связанных с гипокальциемией, был выше при лечении по сравнению с плацебо; к этим симптомам относятся мышечные судороги (11,5% против 6,6%), миалгия (1,6% против 0,2%), парестезии (4,8% против 0,6%) и гипестезия (1,8% против 0,8%) [102]. В предыдущих Клинических рекомендациях говорилось о допустимости гипокальциемии при применении кальцимиметиков [2]. Однако, учитывая, что риски тяжелой гипокальциемии хорошо известны, большинство специалистов сочли бы разумным выявить причину гипокальциемии и устранить ее.

Нет новых данных хорошего качества, позволяющих определить оптимальную концентрацию ионизированного кальция в диализирующем растворе. Наблюдательные исследования подтверждают текущую рекомендацию о концентрации кальция в диализирующем растворе в диапазоне 1,25-1,50 ммоль/л. Направление и объем перемещения кальция во время диализа нелегко предсказать, но градиент ионизированного кальция и диализата и плазме крови является главным определяющим фактором [107]. На массообмен кальция могут оказать различное влияние методы диализа (стандартный ацетатный или бикарбонатный, гемодиафильтрация с пре- или пост-дилюцией, длительный ночной диализ, непрерывный или автоматизированный ПД с айкодекстрином или без него) [108]. В настоящее время массообмен кальция непосредственно не измеряется у каждого пациента, а оценивается на основе данных исследований. В целом, массообмен кальция является положительным при концентрации кальция в диализе 1,75 ммоль/л, нейтральным при 1,25-1,50 ммоль/л и отрицательным при 1,00 ммоль/л [109-112]. Концентрация кальция в диализате 1,75 ммоль/л связана с кальцификацией сосудов и повышенным риском смерти [113, 114], а <1,25 ммоль/л – с нестабильностью сердечно-сосудистой системы во время сеанса диализа и с риском госпитализации [115, 116].

В настоящее время нет каких-либо инструментов для прямой оценки баланса кальция или потоков кальция внутри тела, особенно – в направлении отложения кальция в тканях. Будущая рабочая группа могла бы рассмотреть рекомендации по достаточному потреблению кальция пациентами с ХБП, включая безопасный верхний предел, позволяющий избежать риска прогрессирования кальцификации сосудов.

Лечение

Сосудистая кальцификация при ХБП является сложной и мультисистемной патологией, для коррекции которой часто требуется модификация множества параметров [117], что требует индивидуального подхода.

Снижение уровня фосфатов. Ранние данные указывали на то, что кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты повышают риск прогрессирова-

Таблица 3 | Маркеры обмена костной ткани и прогноз переломов при ХБП

Исследование	N	Вмешательство	Контрольная группа	Длительность	Исход	Результат кратко
ХБП С3-С5						
Toussaint *et al.,* [86] (IMPROVE-CKD) 2020	278 (С3б–С4)	карбонат лантана 500 мг × 3 раза в день	плацебо 3 раза в день	96 нед	СПВ КБА	нет различий в исходах между группами
Kovesdy *et al.,* [122] 2018	120 (С3-С5)	Лантан	кальций или диета	12 мес	ККА СПВ	нет различий в исходах между группами
ХБП С5д						
Fujii *et al.,* [123] 2018	108 (С5Д, новые пациенты на ГД)	Лантан	Кальция карбонат	18 мес	ККА ЭхоКГ	нет различий в ККА; в группе лантана улучшение размеров сердца и систолической функции
Ogata *et al.,* [125] (LANDMARK) 2021	2374, превалентные на ГД с 1 фактором риска	Лантан	Кальция карбонат	медиана 3,16 лет	композитный исход	нет различий по первичному исходу
Isaka *et al.,* [87] 2021	160 (G5D, HD)	Железа оксигидроксид	Лантан	12 мес	ККА	нет различий в ККА; в группе строгого контроля фосфатов снижение на 21,8% *vs.* 8,5% при стандартном контроле; p=0,006

КБА – кальцификация брюшной аорты; ККА – кальцификация коронарных артерий; СС – сердечно-сосудистая; СПВ – скорость распространения пульсовой волны (каротидно-бедренный участок; ГД – гемодиализ; IMPROVE-CKD – IMpact of Phosphate Reduction On Vascular Endpoints in Chronic Kidney Disease – *Влияние снижения уровня фосфатов на сосудистые показатели при хронической болезни почек;* IQR – межквартильный диапазон; LANDMARK, Outcome Study of Lanthanum Carbonate Compared with Calcium Carbonate on Cardiovascular Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis – Результаты исследования влияния карбоната лантана в сравнении с карбонатом кальция на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость у пациентов с хронической болезнью почек.

ния кальцификации сосудов [118, 119]. Последующее исследование не выявило повышенного риска смертности от всех причин или сердечно-сосудистых заболеваний при приеме кальций-содержащих по сравнению с бескальциевыми фосфат-связывающими препаратами, но было получено свидетельство о вреде кальций-содержащих ФСП для пациентов старше 65 лет [120, 121]. С 2017 года в нескольких рандомизированных контролируемых испытаниях, наблюдательных исследованиях и *post-hoc* анализах карбонат лантана или севеламера карбонат сравнивались с кальций-содержащими ФСП или плацебо и, в целом, не было выявлено существенной пользы от применения бескальциевых ФСП с точки зрения уменьшения прогрессирования сосудистой кальцификации (Таблица 3) [70, 86, 87, 122-125].

В исследовании IMPROVE-CKD (IMpact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in Chronic Kidney Disease – *Влияние снижения уровня фосфатов на конечные «сосудистые» точки при ХБП*) через 96 недель карбонат лантана не улучшал жесткость сосудов или сосудистую кальцификацию по сравнению с плацебо при ХБП С3б и С4 [86]. В IMPROVE-CKD исходные уровни фосфатов находились в пределах нормы, что могло указывать на низкий риск прогрессирования кальцификации. В рандомизированном исследовании LANDMARK (Outcome Study of Lanthanum Carbonate Compared with Calcium Carbonate on Cardiovascular Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis *(Исследование исходов терапии карбонатом лантана в сравнении с карбонатом кальция на сердечно-сосудистую летальность и заболеваемость у пациентов с ХБП на ГД),* участники которого имели гиперфосфатемию и, по крайней мере, один фактор риска сосудистой кальцификации, лечение гиперфосфатемии карбонатом лантана по сравнению с карбонатом кальция не привело к различию в частоте достижения композитного исхода (сердечно-сосудистые события) или летальности от всех причин [125]. Хотя LANDMARK было исследованием высокого качества, в конечном счете, статистическая мощность исследования была снижена из-за того, что оно не достигло заранее установленного целевого набора пациентов, частота событий была ниже, чем ожидалось. Исследование проводилось в Японии, где, как известно, потребление кальция с пищей невелико, и доза элементарного кальция в ФСП также была низкой – 600-1200 мг кальция в день. В Японии профиль сердечно-сосудистого риска отличается от такового в Европейском союзе и Соединенных Штатах, как и показатели минерального обмена. В исследование также не были включены пациенты с уровнем ПТГ >240 пг/мл. Несмотря на ограничения исследования, результаты показывают, что, возможно, лучше избегать высокой кумулятивной нагрузки кальцием, чем вообще отказываться от использования ФСП или ограничивать их применение, как это предлагается в обновлении Клинических рекомендаций 2017 года.

Учет общего фенотипа пациента позволяет различать различные источники фосфатов. Например, при повышенном обмене костной ткани основным источником гиперфосфатемии может быть скелет, а не рацион питания. Коррекция гиперпаратиреоза и высокой скорости костного обмена (при помощи паратиреоидэктомии [126], кальцимиметиков [102, 106, 127] или антирезорбтивных препаратов [128]) приводит к снижению уровня фосфора в сыворотке крови. Эффект снижения уровня фосфатов за счет мер по коррекции скорости костного обмена потенциально может быть предсказан по исходным уровням ПТГ или маркеров обмена костной ткани, включая костную фракцию щелочной фосфатазы [58, 106, 128]. Однако неясно, является ли этот эффект преходящим или может улучшить долгосрочный контроль фосфатемии.

Дополнительные новые подходы к контролю фосфатемии включают адаптацию определенных растительных диет [129], использование тенапанора в дополнение к классическим ФСП [130-133] или изменение интенсивности диализа. Патиромер может оказывать гипофосфатемическое действие, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [134]. Текущие исследования по терапии, снижающей уровень фосфатов (FIT4KID [84], FRONTIER [NCT05085275]), завершение которых ожидается в 2024 году, включают пациент-ориентированные исходы.

Гипокальциемия и гиперкальциемия. Нет новых свидетельств высокого качества в пользу мер по предотвращению ятрогенной гипокальциемии в ситуациях высокого риска. В нескольких недавних сообщениях подчеркивается риск ятрогенной гипокальциемии в ситуациях быстрой (ре)минерализации костей после коррекции гиперпаратиреоидного заболевания костей (синдрома голодной кости) после паратиреоидэктомии, антирезорбтивной терапии [63] и применения мощных кальцимиметиков [135, 136]. Для коррекции тяжелой и/или симптомной гипокальциемии внутривенно или перорально вводят кальций, активаторы рецепторов витамина D и используют диализирующий раствор с высоким содержанием кальция [126]. У пациентов, перенесших паратиреоидэктомию, предоперационное и послеоперационное применение активных производных витамина D может снизить частоту тяжелой гипокальциемии [137, 138]. Данные ретроспективных исследований и пилотных испытаний были использованы в моделях с маркерами обмена костной ткани для прогнозирования потребности в добавках кальция в послеоперационном периоде [64, 139-141]. В одном наблюдательном исследовании было показано, что прием короткодействующих бисфосфонатов можно использовать для ослабления синдрома голодной кости после паратиреоидэктомии; однако есть опасения, что это потенциально может ограничить реминерализацию кости [138].

Трансплантация. Нарушения минерального обмена после трансплантации почки встречаются очень часто и не всегда проходят спонтанно, а их тяжесть частично зависит от их коррекции до трансплантации [142, 143]. Гипофосфатемия связана с нарушениями минерализации костной ткани [144, 145]. Гиперпаратиреоз как с гиперкальциемией, так и без нее после трансплантации связан с повышенным риском несостоятельности трансплантата и смертности от всех причин, хотя эта связь не всегда подтверждалась [144, 146-151].

Не проводилось клинических испытаний по выработке алгоритма коррекции нарушений минерального обмена после трансплантации почки. Кальцимиметики корректируют высокий уровень кальция и низкий уровень фосфатов при персистирующем гиперпаратиреозе, но необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений вмешательства и целей лечения [52]. В будущих рекомендациях следует разграничить персистирующий (также называемым третичным) и вторичный гиперпаратиреоз, поскольку они различаются как по биохимическим проявлениям, так и по патофизиологии.

Педиатрия. Для детей с ХБП используются возрастные нормы содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также целевые уровни ПТГ, зависящие от стадии заболевания. Практические советы по коррекции гипокальциемии и гиперкальциемии приведены в недавно опубликованном консенсусе [93, 152-155].

Уменьшение кальцификации

Витамин К. В ходе небольшого исследования показано, что витамин К1 и МК-7 (менахинон-7) безопасны для пациентов с ХБП. Однако, несмотря на постоянное и существенное снижение уровня дефосфорилированного некарбоксилированного матриксного Gla-протеина в сыворотке крови в многочисленных исследованиях, соединения витамина К не всегда замедляли прогрессирование кальцификации у пациентов с прогрессирующей ХБП (Таблица 4) [156-171].

Это может быть связано с изменением фармакокинетики МК-7 на поздних стадиях ХБП [172]. Результаты пилотного испытания VitaVasK, в котором пациенты получали витамин К1 во время сеансов гемодиализа, продемонстрировали значительное уменьшение прогрессирования кальцификации грудной аорты в сочетании со значительным снижением уровня дефосфорилированного некарбоксилированного матриксного Gla-протеина в сыворотке крови на протяжении 18 месяцев [162]. Однако различия в кальцификации коронарных артерий не достигла уровня статистической значимости, возможно, из-за трудностей с набором пациентов, высокой доли выбытия из исследования и небольшого размера выборки.

Таблица 4 | Клинические испытания ингибиторов кальцификации

Исследование	N, (популяция)	Вмешательство	Контрольная группа	Длительность	Мера/ исход	Результат
ХБП С5д						
Oikonomaki *et al.*, [156] 2019	102	МК-7 200 мкг/сут	стандартное ведение	12	ККА	нет различий в прогрессировании ККА
De Vriese *et al.*, (Valkyrie trial) [157] 2020	88 (с ФП)	МК-7 2 мг × 3 раза/нед + ривароксабан	плацебо	18	ККА КГА КАК	нет различий в прогрессировании ККА, КГА и КАК
Levy-Schousboe *et al.*, (RenaKvit trial) [158] 2021	48	МК-7 360 мкг/сут	плацебо	24	СПВкб ККА КБА	нет различий в прогрессировании СПВкб, ККА, КБА
Naiyarakseree *et al.*, [159] 2023	96 (с СПВкб >10 м/с)	МК-7 375 мкг/сут	стандартное ведение	6	СПВкб	нет различий в изменении СПВцб
Haroon *et al.*, (Trevasc-HDK trial) [160] 2023	178	МК-7 360 мкг/сут	стандартное ведение	18	ККА КАК СПВ	нет различий в прогрессировании ККА, КАК или СПВ
Holden *et al.*, (iPACK-HD trial) [161] 2023	86 (ККА >30 AU)	К-1 10 мг × 3 раза/нед	плацебо	12	ККА	Нет различий в абсолютном или относительном изменении ККА
Saritas *et al.*, (VitaVasK trial) [162] 2022	60 (ККА >100 мм^2)	К-1 5 мг × 3 раза/нед	стандартное ведение	12	КГА КАК	меньше прогрессирование в группе К1: КГА на 56% (p=0,039); ККА на 68% (p=0,072)
Raggi *et al.*, [163] 2020	274	SNF472 300 мг или 600 мг в/в × 3 раза/нед	плацебо	12	ККА КАК	ККА: рост на 11% (95%ДИ, 7%–15%) в группе SNF *vs.* 20% (95%ДИ, 5%–24%) в плацебо (p=0,016) КАК: +14% (95%ДИ, 5%–24%) в группе SNF *vs.* 98% (95%ДИ 7%–123%) в плацебо (p<0,001)
Saengpanit *et al.*, (Sodium Thiosulfate Hemodialysis study) [164] 2018	50 (СЛСИ >8)	ТСН 1,25 г в/в × 3 раза/нед	стандартное ведение	6	ККА СЛСИ	Снижение СЛСИ на ТСН, средняя разница –0,53; (95%ДИ, –1,00 - –0,06; p=0,03)
Djuric *et al.*, [165] 2020	60 (КБА >100 AU)	ТСН 25 г/1,73 м^2	плацебо	6	КБА	близкое увеличение КБА в обеих группах
Bian *et al.*, [166] 2022	50	ТСН 0,18 г/кг × 3 раза/нед	стандартное ведение	6	ККА	ККА снизилось в группе ТСН; межгрупповое различие не представлено
ХБП С3-С5						
Witham *et al.*, (K4Kidneys trial) [167] 2020	159	МК-7 400 мкг/сут	плацебо	12	СПВкб КБА	нет различий в прогрессировании СПВкб или КБА
Sakaguchi *et al.*, [168] 2019	123	Оксид магния 8,3 ммоля в сутки = 198 мг Mg	стандартное ведение		ККА	меньший рост в группе Mg: (11,3% *vs.* 39,5%; p<0,001)
Bressendorff *et al.*, (MAGiCAL-CKD trial) [169] 2023	148	Гидроксид магния; 30 ммоль/сутки	плацебо	12	ККА	нет различий по группам в скорректированной ККА
Пациенты после трансплантации						
Lees *et al.*, (ViKTORIES trial) [170] 2021	90	К1 5 мг × 3 раза/нед	плацебо	12	Жесткость сосудов ККА	нет различий в прогрессировании жесткости сосудов ККА
Eelderink *et al.*, [171] 2023	40	МК-7 360 мкг/сут	плацебо	3	Т50 СПВ	нет различий в Т50 замедление прогрессии СПВ в группе МК-7 (p=0,010)

КБА – кальцификация брюшной аорты; AU – единица измерения по Агатстону; КАК – кальцификация аортального клапана; ККА – кальцификация коронарных артерий; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СПВкб – скорость пульсовой волны (каротидно-бедренная); ДИ – доверительный интервал; К1, витамин К1; МК-7, менахинон-7; СПВ, скорость распространения пульсовой волны; ТСН – тиосульфат натрия; Т50 – показатель склонности к кальцификации; КГА – кальцификация грудной аорты.

Тиосульфат натрия. Мета-анализ 6 рандомизированных и нерандомизированных исследований показал, что тиосульфат натрия может уменьшать сосудистую кальцификацию у пациентов на ГД [173]. Дозы варьировались от 12,5 до 25 г/сеанс, 2-3 раза в неделю, в течение 3-6 месяцев. В одном клиническом испытании наблюдалось значительное снижение минеральной плотности тазобедренной кости [174]; были выявлены многочисленные дозозависимые побочные эффекты, что подчеркивает важность одновременного изучения как кальцификации, так и исходов, характеризующих состояние костной ткани.

Магний. В экспериментах на животных магний предотвращает индуцированную фосфатами сосудистую кальцификацию [175]. В исследовании *in vitro* защитные эффекты не зависели от увеличения внутриклеточного содержания магния, а скорее были обусловлены замедленным внеклеточным образованием гидроксиапатита [176]. Кроме того, *in vitro* магний задерживает переход первичных кальципротеиновых частиц от доброкачественных первичных ХПП к вероятным токсичным вторичным ХПП [177]. Однако данные клинических исследований с использованием препаратов на основе магния противоречивы. В то время как одно клиническое исследование, проведенное в Японии, показало, что пероральный прием оксида магния может замедлить прогрессирование кальцификации коронарных артерий у пациентов с ХБП, не получающих диализ [168], европейское исследование в сопоставимой популяции не выявило какой-либо пользы от гидроксида магния [169]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта ограничивают прием магния и могут снизить приверженность лечению. В прагматическом кластерном рандомизированном клиническом исследовании Dial-Mag Canada (NCT04079582) будут оценены эффекты введения магния в диализате в двух разных концентрациях (0,5 или 0,75 ммоль/л) у более чем 25 000 пациентов, находящихся на гемодиализе (ориентировочное завершение – 2028 год).

SNF472. SNF472 – это фитат гексафосфата, обычно присутствующий в пшенице. Эта молекула обладает пирофосфатоподобной структурой и в настоящее время исследуется на предмет ее способности ингибировать кальцификацию. Препарат минимально всасывается в кишечнике человека, но при парентеральном введении достигает высоких концентраций в плазме крови. В испытании CaLIPSO (Effect of SNF472 on Progression of Cardiovascular Calcification in End-Stage-Renal-Disease Patients on Hemodialysis *(Влияние SNF472 на прогрессирование кальцификации сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе)* 2 дозы (300 и 600 мг) продемонстрировали значительное снижение прогрессирования кальцификации коронарных артерий, клапанов и аорты у пациентов, находящихся на гемодиализе [178]. Доза в 600 мг могла повлиять на плотность костной ткани, слегка снижая её, в то время как доза в 300 мг не давала никаких сигналов в этом отношении. SNF472 также использовался в проспективном испытании у пациентов с кальцифилаксией (CALCIPHYX) [179], в котором близкая положительная динамика в заживлении ран была зафиксирована при использовании SNF472 и в плацебо-группе (динамика оценена с помощью модифицированного инструмента оценки состояния ран Бейтса Дженсена и визуальной аналоговой шкалы боли). В группе, получавшей SNF472, наблюдалось меньшее количество смертей и госпитализаций [180].

Кальцифилаксия

Кальцифилаксия, являющаяся особым проявлением фенотипа сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ХБП, является редким и опасным для жизни осложнением МКН-ХБП. Хотя уровни кальция и фосфатов в сыворотке крови не являются предиктором исходов и их значения/динамика не могут быть использованы для коррекции терапии, ограничение нагрузки кальцием и фосфатами считается важным в лечении этого тяжелого заболевания. Индукторы кальцификации (например, высокие дозы активных производных витамина D) или дефицит ингибиторов (например, терапия варфарином или дефицит витамина К, воспаление) были определены как потенциальные факторы риска развития кальцифилаксии. Применение антагонистов витамина К для антикоагулянтной терапии у пациентов, находящихся на диализе, связано с повышением риска развития кальцифилаксии в 11 раз [181]. По ряду причин биопсия кожи не позволяет достоверно диагностировать кальцифилаксию. Не существует установленных признаков или подтвержденных гистологических диагностических критериев кальцифилаксии, и при использовании только стандартных методов окрашивания гистологическая картина не является специфичной [182, 183]. Из биопсий, выполненных при подозрении на кальцифилаксию, в 30% случаев взятие образцов было неадекватным [184] Чувствительность, по сообщениям, была различной (20-80%) [184, 185]. Кроме того, биопсия кожи травмирует уязвимые ткани и может спровоцировать появление дополнительных незаживающих язв.

Сниженная доза перорального антикоагулянта апиксабана, не являющегося антагонистом витамина К, может быть безопасной и эффективной альтернативой варфарину у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, при сочетании фибрилляция предсердий с кальцифилаксией [186]. Тиосульфат натрия широко используется для лечения кальцифилаксии; однако его эффективность никогда не оценивалась в рандомизированном контролируемом исследовании,

а недавний метаанализ не выявил связи между использованием тиосульфата натрия и улучшением состояния раны или выживаемостью [187]. Предлагается мультимодальный подход к ведению пациентов с кальцифилаксией [188]. Важные аспекты ведения включают в себя расширенное планирование лечения, контроль боли, совместное принятие решений и использование различных модальностей диализа [189]. Можно рассмотреть включение практических советов по ведению пациентов с кальцифилаксией в будущие рекомендации, а в будущих исследованиях следует также рассмотреть нефармакологические вмешательства, такие как методы заживления ран.

РЕЗЮМЕ И ВЫВОДЫ

Недавние свидетельства в целом подтверждают рекомендации, содержащиеся в обновленном руководстве по ведению пациентов с МКН-ХБП от 2017 года. В будущих обновлениях могут быть рассмотрены рекомендации и практические советы в рамках 2 клинических синдромов: остеопороза, ассоциированного с ХБП, и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ХБП, – чтобы клинически охарактеризовать синдром МКН-ХБП, что может помочь клиницистам в широких областях неопределенности при принятии клинических решений при МКН-ХБП. Другие изменения могут включать рассмотрение почечной остеодистрофии как части спектра остеопороза, более деликатный подход к балансу кальция и более систематическое включение биомаркеров костного обмена в алгоритм принятия решений по поддержанию здоровья костей. В будущем использование систем искусственного интеллекта может помочь в прогнозировании рисков и разработке стратегий ведения пациентов с МКН-ХБП. Другие возможности и приоритеты для будущих исследований представлены в Таблице 1.

Список участников конференции, раскрытие конфликта интересов, благодарности и дополнительные материалы на русский язык не переведены, с ними, а также **списком литературы,** можно ознакомиться в открытом доступе в оригинальной публикации.

Дата получения статьи: 19.02.2025
Дата принятия к печати: 19.02.2025
Submitted: 19.02.2025
Accepted: 19.02.2025