

Рекомендации по МКН-ХБП: преемственность, современное состояние и перспективы (Вместо предисловия)

А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,
Городская Мариинская больница – Городской нефрологический центр*

Recommendations on CKD-MBD: succession, update and future *As a preface*

A.Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchuk

St.-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov

St.-Petersburg State Healthcare Institution «City Mariinsky Hospital»

Вышедшие в свет в августе 2009 года рекомендации KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек построены на строгих принципах доказательной медицины, но и при отсутствии строгих доказательств могут использоваться как фундаментальная база для принятия решений у конкретных пациентов. Рассмотрение работ 2009–2010 годов, не вошедших в обоснования рекомендаций, или более ранних работ, не прошедших строгий отбор, а также наблюдательных исследований, поможет найти наиболее сбалансированные и целесообразные решения и избежать опасных крайностей в условиях, когда четкие рекомендации отсутствуют. Анализ представленных в настоящем обзоре работ, а также собственный клинический опыт позволили рабочей группе Российского диализного общества предложить адаптированный для российских условий вариант рекомендаций по МКН-ХБП. Мы надеемся на то, что их положения, регулярно обновляемые на специально созданном сайте www.ckd-mbd.ru, будут полезны практическим врачам.

KDIGO Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) issued in August 2009 were established on the strict principles of the evidence-based medicine, and even in conditions of lack of hard evidences may be used as a fundamental base for clinical decisions in definite patients. Taking in consideration studies not included in the recommendations rationale (issued after 2009 or failed to pass strict selection as well as observational studies) in the lack of strict algorithms may be also useful for making reasonable and balanced decisions. The analysis of the works included in this review and other studies as well as clinical experience allowed the work group of the Russian Dialysis Society to propose variant of ckd-mbd recommendations that is the adopted for Russian practice and dialysis population. We the hope that the guidelines, updated regularly on a specially designed web-site www.ckd-mbd.ru will be useful for practitioners.

Количество исследований в нефрологии в последнее время экспоненциально растет. Изменяются представления о патогенезе, появляются новые группы препаратов, и практикующим врачам становится все сложнее ориентироваться в нарастающем объеме информации. Одним из вариантов широкого применения знаний, получаемых в клинических и экспериментальных исследованиях, является разработка обновляемых практических рекомендаций, основанных на современном массиве данных по развивающимся направлениям. Давно назрела и потребность в подобных рекомендациях в отношении минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП).

В течение последних десятилетий внимание нефрологов к проблеме нарушений минерального и костного обмена у пациентов с ХБП существенно возросло. Это связано в том числе и с улучшением качества нефрологической помощи, что привело к значимому увеличению выживаемости пациентов с терминальной стадией ХБП и, как следствие, к увеличению распространенности отдаленных осложнений ХБП.

Стандартизация режимов диализной терапии и разработка единых подходов к определению минимальной необходимой дозы диализа повысили значимость профилактики и коррекции отдаленных осложнений. С внедрением в широкую нефрологическую практику эритропоэз-стимулирующих препаратов и парентеральных препаратов железа удалось добиться существенных успехов в коррекции ренальной анемии, и вектор интереса в отношении потенциально модифицируемых факторов риска в нефрологии сместился в сторону кардиологических проблем и нарушений минерального и костного обмена.

История создания международных рекомендаций

Первыми международными клиническими рекомендациями по минеральным и костным нарушениям были Европейские рекомендации, опубликованные в 2000 году и представлявшие собой мнение группы авторитетных экспертов [54]. Рекомендации сопровождалась конкретными прак-

*Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Земченков Александр Юрьевич
Телефон: (812) 275-73-36
E-mail: zau@mail.wplus.net*

тическими диагностическими и лечебными алгоритмами. И хотя решения и целевые показатели в этих алгоритмах, как правило, не имели под собой строгой доказательной базы, они во многом остаются актуальными и сегодня, несмотря на то что многие цифровые значения из этих рекомендаций существенно изменились.

В рамках набравшей силу и размах на рубеже тысячелетия Инициативы DOQI-K/DOQI к 2003 году был подготовлен первый систематический обзор литературы, который лег в основу Клинических практических рекомендаций K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронической болезни почек [46]. Перевод Рекомендаций на русский язык подготовлен и опубликован Российским диализным обществом [6]. Систематический обзор литературы охватывал работы вплоть до 1 января 2001 года. Недостаток твердой доказательной базы привел к тому, что из 111 рекомендаций одна треть была основана на доказательных работах, а две трети – на мнении экспертов. Наряду с вопросами диагностики биохимических отклонений от целевых значений и выявления костных нарушений рекомендации охватывали многие аспекты лечения препаратами витамина D на разных стадиях ХБП. Также оценивались возможности вмешательства при высокообменной остеодистрофии, при остеомалации (главным образом алюминиевой) и при динамической болезни кости (главным образом связанной с низким уровнем паратгормона – <100 пг/мл). Подробно освещались вопросы применения фосфат-связывающих препаратов (ФСР). Отдельно рассматривались вопросы диагностики и лечения алюминиевой интоксикации, β_2 -микроглобулинового амилоидоза, значимость коррекции кислотно-основного состояния.

К 2003 году Инициатива DOQI-K/DOQI Национального почечного фонда США обеспечила выход в свет целой серии рекомендаций по широкому спектру вопросов диализной помощи, а также самой ключевой серии рекомендаций – по оценке, классификации и стратификации хронической болезни почек [49], изложение которых опубликовано и в русскоязычной литературе [5, 7]. И хотя споры по некоторым ключевым положениям классификации не утихают до сих пор [4, 16, 64], именно эта классификация легла в основу дальнейшего развития Инициативы KDOQI. Обновленные рекомендации вышли уже на следующий, глобальный уровень, как с точки зрения объединения усилий международного нефрологического сообщества, так и с точки зрения распространения действия рекомендаций на весь период наблюдения за пациентом – от возникновения хронической болезни почек до исхода заместительной почечной терапии [36, 37]. Результатом этого развития стала учрежденная в 2003 году новая Инициатива – *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) – Инициатива по улучшению глобальных исходов ХБП.

Вторыми, выпущенными под эгидой KDIGO, после Рекомендаций по вирусному гепатиту С стали Рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (МКН-ХБП), вышедшие в августе 2009 года [32] и существенно отличающиеся от рекомендаций KDOQI не только содержанием, но и подходом к доказательной базе своих положений.

Требования к исследованиям, на которых базируются обоснования рекомендаций, были существенно ужесточены. Основу составили рандомизированные контролируемые исследования с предварительно определенными критериями оценки исходов, тогда как в рекомендациях KDOQI исполь-

зованы все типы исследований. Длительность исследований теперь составила не менее 6 месяцев, число включенных пациентов – не менее 50, за исключением гистоморфометрических исследований, где число пациентов было не менее 20. Наблюдательные исследования приводятся при демонстрации двукратного относительного риска. К сожалению, таких исследований с клинически значимыми конечными точками очень немного (табл. 1).

Для градации рекомендаций использовались две шкалы: одна – характеризующая качество используемых для формулировки рекомендаций данных (от А до D, что означает «высокое», «среднее», «низкое», «очень низкое» соответственно); другая – отражающая меру настойчивости авторов в выдвигании рекомендации: «мы рекомендуем» (т. е. для большинства пациентов следует выполнять рекомендованное действие) или «мы предлагаем» (т. е. различные варианты действий могут быть выбраны для конкретных пациентов).

Важным отличием KDIGO является введение понятия «минеральные и костные нарушения», которое отражает изменившиеся представления о клинической и прогностической значимости различных факторов. В частности, данный термин отражает тесную взаимосвязь между лабораторными отклонениями, костными нарушениями и сосудистой кальцификацией, причем каждая из групп факторов может самостоятельно или в сочетании с другими группами оказывать влияние на результаты лечения. Эту взаимосвязь авторы еще в своем первом концептуальном представлении будущих рекомендаций [43] схематически представили как частично перекрывающиеся окружности (рис. 1).

Более полный перечень проанализированных суррогатных (замещающих клинически значимые) и клинически важных параметров представлен в табл. 2.

В результате такого строгого подхода к обоснованности рекомендаций родился набор положений, представляющих доказанные установки по необходимому объему и кратности обследования пациентов с МКН-ХБП, целевым значениям ключевых параметров, а также подходам к коррекции отклонений от этих параметров. Рекомендации и краткие резюме их обоснований представлены в настоящем выпуске. Авторы рекомендаций подчеркивают, что их следует рассматривать не как догму, а как базу для принятия клинических решений, чтобы, основываясь на накапливаемом опыте диагностики и лечения МКН-ХБП и ориентируясь в большей мере на динамику показателей, чем на конкретные значения отдельных параметров, вести пациентов с различными стадиями ХБП, избегая прогностически неблагоприятных нарушений и отклонений.

Ниже представлены опубликованные в последние годы (в том числе и после выхода в свет рекомендаций KDIGO, а также не включенные по строгим критериям в обоснования рекомендаций) работы, знакомство с которыми позволит в реальных клинических ситуациях принимать решения, опираясь на рекомендации KDIGO. Эти и другие работы, а также клинический опыт послужили основанием для применения международных рекомендаций к непосредственной клинической практике. Как и исходные рекомендации KDIGO, они не станут застывшим документом, а будут корректироваться по мере поступления и анализа новых данных. С последней версией Вы всегда сможете ознакомиться на специально созданном Российским диализным обществом сайте www.skd-mbd.ru. В ближайшее время мы также ожидаем выхода в свет Европейских рекомендаций. А пока рабочая группа европейских нефрологов (не участвовавших в работе над рекомендациями KDIGO) от имени **European Renal Best Practice** выпустила в свет документ, который обозначен как комментарии (но не «изложение позиции») под названием [Одобрение рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП] [23]. Изложение этих комментариев также представлено в настоящей подборке. Вышли в свет также комментарии Ка-

Таблица 1
Количество исследований, положенных в основу рекомендаций с клинически значимыми конечными точками, суррогатными параметрами и лабораторными показателями

Число работ с методологическим качеством				
Исследуемые параметры	A	B	C	Всего
Пациент-ориентированные исходы				
Летальность	–	2	1	15
Клинические проявления сердечно-сосудистой патологии	–	–	–	
Госпитализации	–	–	2	
Клинические исходы ХБП	–	–	–	
Качество жизни	–	–	1	
Переломы	–	1	7	
Паратиреоидэктомии	–	–	1	
Суррогатные параметры				
Минеральная плотность кости	1	6	7	47
Гистоморфометрия кости	2	5	6	
Кальцификация сосудов/клапанов	–	5	3	
Снижение СКФ	–	–	12	
Биохимические показатели				
Кальций, фосфаты	3	19	7	71
Щелочная фосфатаза (костная фракция)	1	12	5	
ПТГ, вит. D, бикарбонаты	1	20	3	
Всего	8	70	55	133

надского общества нефрологов [39], KDOQI Национального почечного фонда США [61] и Почечной ассоциации Великобритании (все комментарии доступны http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/kdigo_guideline_for_ckd-mbd.php).

Исследования и проекты по изучению текущей клинической практики, распространенность МКН-ХБП и влияние на нее инициативы KDOQI

Исследование **ARO**. При анализе крупной базы данных по 11 122 пациентам в 172 центрах Fresenius Medical Care в Европе (из которой были исключены пациенты, перенесшие паратиреоидэктомию и получавшие лечение цинакалцетом) было показано, что исходные (в первые три месяца лечения) значения ПТГ вне диапазона 150–300 пг/мл связаны с повышенными рисками смерти как при расчете полиномиальной модели (ПТГ – непрерывная величина), так и при анализе уровней ПТГ как категориальной величины (рис. 2). В модели Кокса была проведена коррекция на значительное количество демографических показателей, историю заболевания, параметры диализа и лабораторные данные.

За 1,9 года наблюдения (медиана) умерли 17% пациентов. В качестве референтной категории избрана группа с ПТГ в диапазоне 150–300 пг/мл. Уже соседние с этой категорией диапазоны уровней ПТГ характеризуются достоверным повышением рисков смерти, в том числе и диапазон в 300–600 пг/мл, для которого риск составляет 1,43 (1,14–1,79) в модели по исходным уровням ПТГ и 1,28 (1,06–1,55) – в модели по обновляемым уровням ПТГ [18]. Важно, что еще более высокие риски (1,46) наблюдались в группе пациентов с уровнем ПТГ <75 пг/мл (как в модели по исходным данным, так и по обновляемым). Существенно, что для пациентов с сахарным диабетом риски летальности как для низких значений ПТГ, так и для высоких значений

Таблица 2

Перечень суррогатных и клинических параметров, проанализированных при подготовке рекомендаций KDIGO

Лабораторные суррогатные параметры	Паратгормон	Высокий – нормальный – низкий
	Кальций	Высокий – нормальный – низкий
	Фосфаты	Высокий – нормальный – низкий
	25(ОН)витамин D	Нормальный – низкий
	1,25(ОН) ₂ витамин D	Нормальный – низкий
Суррогатные параметры, характеризующие обмен кости и сердечно-сосудистую патологию	Костный обмен	Костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-терм. перекрестные связи
	Минерализация/плотность кости	Двухфотонная Rg-компьютерная, ультразвуковая денситометрия
	Костный обмен/минерализация/структура кости	Костная биопсия с гистоморфометрией
	Ригидность сосудов	Скорость пульсовой волны, пульсовое давление
	Кальцификация клапанов/сосудов	Rg, УЗИ, КТ, электронно-лучевая, многослойная КТ, МРТ
	Проходимость (patency) сосудов	Коронарная ангиография, доплер-дуплексное УЗИ
Клинические исходы	Переломы, боли, снижение мобильности и силы, замедление роста	
	Сердечно-сосудистые события	
	Инвалидность, снижение качества жизни, госпитализации, смерть	



Рис. 1. Структура минеральных и костных нарушений при ХБП

были в полтора-два раза выше, чем для пациентов соответствующих групп без сахарного диабета.

Интересны данные исследования **ARO** в отношении рисков, связанных с уровнем кальциемии. Диапазон 2,37–2,75 ммоль/л не связан с увеличенным риском летальности в моделях, как по исходным данным, так и обновляемым, в отличие от диапазона >2,75 ммоль/л, где риски составили соответственно 1,70 (1,19–2,42) и 1,74 (1,30–2,34). Эти данные могут служить основанием для осторожной либерализации использования кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов, особенно в условиях острого дефицита бескальциевых ФСП.

Существен и риск, связанный с гипокальциемией (<2,1 ммоль/л) – 1,19 (1,04–1,37), который проявляется только в модели по обновляемым данным, то есть относится к текущей, возможно, постоянно меняющейся ситуации, а не к исходному состоянию пациента [18].

В то же время в Тайване среди 55 тысяч вновь принятых на диализ пациентов (в интервале 1995–2003 гг.) относительные риски смерти были схожи с данными DOPPS в отношении исходных значений фосфатов и кальция, но не в отношении ПТГ: высокие значения ПТГ (в том числе и выше 600 пг/мл) были связаны скорее с пониженным риском летальности, в отличие от низких значений – менее 100 пг/мл [28].

В продолжающемся обсервационном исследовании **DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)**, оценивающим исходы диализной терапии и реальную практику в мире по результатам анализа работы около 300 диализных центров в 12 развитых странах, продемонстрировано влияние параметров минерального и костного обмена на общую и сердечно-сосудистую летальность, частоту паратиреоидэктомии, переломов, зуда (табл. 3).

Поскольку параметры минерального и костного обмена тесно связаны между собой, отдельный анализ проведен для комбинаций нарушений. В частности, уже при уровне ПТГ выше 300 пг/мл превышение уровня кальция свыше 2,5 ммоль/л приводило к росту относительного риска в полтора раза, в особенности в сочетании с отклонением от целевого уровня фосфатов. Поскольку такое сочетание нарушений является достаточно частым, референтной категорией по результатам анализа данных DOPPS избран диапазон ПТГ от 100 до 300 пг/мл [58]. Повышение уровня ПТГ на 200 пг/мл увеличивает риск переломов в последующем на 9%, а риск переломов при исходном уровне ПТГ выше 900 пг/мл превышает

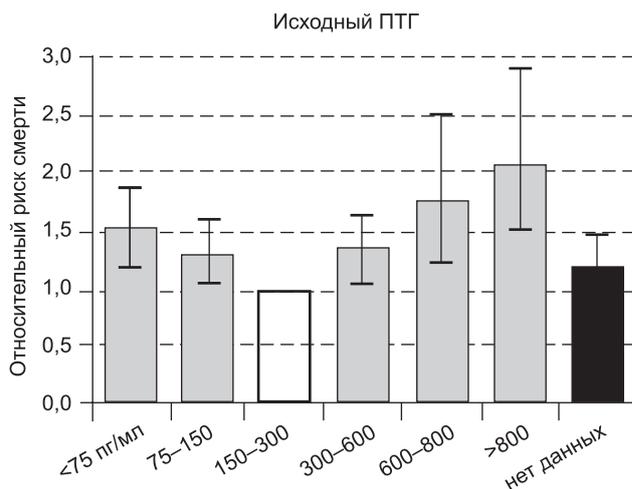


Рис. 2. Относительные риски смерти, связанные с исходным уровнем ПТГ (пг/мл) [18]

таковой для диапазона ПТГ от 150 до 300 пг/мл на 72% [10]. Анализ данных DOPPS продемонстрировал также, что пациенты с уровнем фосфатов выше 1,78 ммоль/л имеют на 21–37% более высокие риски возникновения умеренного или выраженного зуда. Увеличение риска развития зуда на 22% дает также превышение уровня кальция свыше 2,55 ммоль/л [51]. Превышение уровня ПТГ в 300 и 600 пг/мл увеличивало риск недостаточной коррекции анемии (Hb ниже 110 г/л) на 23 и 31% соответственно [33], независимо от применяемых доз эритропоэтина и других факторов.

Таким образом, хотя к настоящему времени достаточно аргументов в пользу ограничения рекомендуемых значений ПТГ не выше 600 пг/мл, постепенно накапливаются доказательства целесообразности другой цели – не выше 300 пг/мл. На этом следует настаивать, по крайней мере, в ряде клинических ситуаций и при очевидной тенденции к росту.

Разрабатываются конкретные протоколы следования рекомендациям. По ряду введенных в прежние годы локальных протоколов уже получены оценки эффективности различных вмешательств. В одном из испанских центров в результате двухлетнего применения протокола достижение целевых значений ПТГ возросло с 13 до 72% (а всех четырех параметров – с 10 до 60%); значимыми вмешательствами оказались использование цинакалцета и диализирующего раствора с уровнем кальция 1,5 ммоль/л [44].

Практика применения новых препаратов – цинакалцета, селективных активаторов рецепторов витамина D, бескальциевых ФСП – и ее результаты

COSMOS. В 2005–2007 гг. 4 500 пациентов из 227 центров 20 европейских стран были включены в наблюдательное исследование **COSMOS**. Оценена частота применения препаратов, направленных на коррекцию минеральных и костных нарушений при ХБП (табл. 4). Несмотря на широкое применение ряда препаратов, частота достижения целевых показателей KDOQI оставалась невысокой: только 22,3% (95% ДИ – 20,9 × 23,6%) пациентов достигли целевых значений по ПТГ и производству Са×Р и только 9% (95% ДИ – 8,9 × 9,1%) – по четырем параметрам одновременно [15]. Следует отметить, что более 58% пациентов были старше 65 лет, 20% имели сахарный диабет в качестве причины ХБП (всего пациентов с сахарным диабетом было 30%). Кальцификация сосудов и мягких тканей выявлена у 42% пациентов; переломы к началу исследования перенесли 2,6% (2,9% – при сроке лечения более года), паратиреоидэктомию – 6,6% (8% пациентов – при сроке лечения более года).

В последние годы мы видим ускоренный рост частоты использования новых перспективных препаратов.

ЕCHO – первое общеевропейское обсервационное исследование, оценивающее практику применения цинакалцета с целью выявления лечебной тактики, способствующей наилучшему достижению целевых значений KDOQI. В 12 странах (в 187 центрах) наблюдали проспективно или ретроспективно 1865 пациентов, которым в течение 2005–2006 гг. была впервые начата терапия цинакалцетом. Средний возраст пациентов составил 58 лет. 12% лечились перитонеальным диализом, 8% ранее перенесли паратиреоидэктомию, 90% получали фосфат-связывающие препараты (в том числе севеламер – 66%, кальций-содержащие – 42% и алюминий-содержащие – 14%), 62% получали препараты витамина D, причем получавшие и не получавшие витамин D пациенты существенно не различались по упомянутым выше параметрам и по длительности лечения диализом. Медиана (интерквартильный размах – ИР) уровней паратгормона до 5 лет и после 5 лет лечения составляли 700 (500–1000 пг/мл) и 800 (500–1200 пг/мл) соответственно; уровень кальция в общей группе составлял 2,4 (2,3–2,6 ммоль/л), фосфатов – 1,9 (1,5–2,2 ммоль/л). Среди таких пациентов назначение цинакалцета привело в среднем к снижению уровня паратгормона на 34% через 3 месяца и на 50% через 12 месяцев, причем титрованием дозы у пациентов с более высоким исходным уровнем ПТГ (>700 пг/мл) удалось достичь снижения на 62%, а от срока лечения диализом это не зависело. Параллельно с этим уровень фосфатов снизился на 9% (и вышел средним значением на верхнюю границу целевого диапазона), а кальция – на 6% (и уложился в целевой диапазон) через 3 месяца без дальнейшей динамики. Доля пациентов, уложившихся в целевой диапазон фосфатно-кальциевого произведения, после назначения цинакалцета к 12 месяцам лечения возросла с 69 до 83% (среднее значение $Ca \times P$ -произведения снизилось на 16%). За 12 месяцев удалось увеличить долю пациентов, имеющих целевые значения фосфорно-кальциевого обмена (по KDOQI), с 20 до 51%. По уровню паратгормона при более выраженном ГПТ (ПТГ >700 пг/мл) доля пациентов в целевом диапазоне достигла 20%, а при менее выраженном – 36%. Через 12 месяцев 37% пациентов получали по 30 мг цинакалцета в сутки (и меньше), еще 28% – 60 мг, и только 20% – более высокие дозы. У 12% цинакалцет был отменен [62]. По-видимому, в группе с высоким уровнем ПТГ

доза в ходе титрования у многих пациентов увеличивалась недостаточно. Подгруппы пациентов, достигших целевых значений на фоне терапии и не достигших этих значений, получали близкие дозы препарата. К 12-му месяцу необходимая доза севеламера снизилась с 5,2 до 5,0 г/сут в подгруппе пациентов, получавших параллельно препараты витамина D, и с 4,9 до 4,6 г/сут – у не получавших D. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (4,6%) и рвота (3,1%). 75% пациентов остались на терапии цинакалцетом к 12-му месяцу (при этом у 5% причиной прекращения была трансплантация почки).

Вопросу безопасности прекращения терапии цинакалцетом после трансплантации почки посвящены первые небольшие работы последних лет. Авторы проследили судьбу пациентов, прекративших участие в многоцентровых исследованиях по применению цинакалцета в связи с АТП. Группы наблюдения (28 пациентов, получавших цинакалцет, и 10 – получавших плацебо) не различались по связанным с ГПТ отклонениям лабораторных показателей и клиническим исходам трансплантации [30].

Возможности терапии цинакалцетом демонстрируют и другие рандомизированные и обсервационные исследования.

В исследовании **ACHIEVE** цинакалцет в возрастающей дозе (каждые 4 недели от 30 до 180 мг) в сочетании с минимальной дозой селективных активаторов рецепторов витамина D (VDRA) (эквивалент 2 мг парикальцитола 3 раза в неделю) обеспечивал снижение уровня ПТГ в диапазоне ниже 300 пг/мл у 44% пациентов в сравнении с 23% пациентов, у которых снижения ПТГ добивались возрастающей дозой VDRA. Не менее чем 30%-го снижения уровня ПТГ достигали в 68% случаев в первой группе и только в 36% случаев – во второй. Среднее снижение уровня ПТГ составило 47 и 11% соответственно. Одновременное достижение двух целевых показателей – ПТГ <300 пг/мл и $Ca \times P < 4,44$ ммоль²/л² – достигалось у трети пациентов в первой группе и в два раза реже – у второй. Это, однако, не оказалось статистически значимым различием. В этой работе стоит отметить три обстоятельства. Исходное значение уровня ПТГ составило (после периода отмывки) 600 пг/мл (ИР – 500÷800), то есть выраженность гиперпаратиреоза была весьма умеренной. Основное снижение ПТГ произошло в первые 10 недель, хотя и позже (до 6 месяцев) сохранялась тенденция к дальнейшему снижению ПТГ. При

Таблица 3

Связь отклонений параметров минерального и костного обмена с общей и сердечно-сосудистой летальностью, по данным DOPPS [43]

	Целевые значения KDOQI (2003)	Целевые значения KDIGO (2009)	DOPPS: диапазоны величин и процент повышения рисков общей летальности	DOPPS: диапазоны величин и процент повышения рисков сердечно-сосудистой летальности
Общ. кальций, ммоль/л	2,13–2,37	Норма (2,15–2,5)	<2,15 (+18%) >2,5 (+16%)	– >2,5 (+24%)
Фосфаты, ммоль/л	1,13–1,78	Стремится к норме (0,81–1,45)	<0,13 (+22%) >1,94 (+18%) >2,26 (+43%)	– >1,62 (+25%) >1,94 (+61%) >2,26 (+81%)
$Ca \times P$ ммоль ² /л ²	<4,4	Не определено		
Паратгормон, пг/мл	150–300	От 2 до 9 значений верхней границы нормы (130–585)	<100 (+25%) >600 (+21%)	– –

Таблица 4

Частота применения препаратов, направленных на коррекцию МКН-ХБП на старте исследования COSMOS [15]

Применение препаратов	Доля пациентов (%)	95% ДИ
Фосфат-связывающие препараты (ФСП)	86,4	85,4–87,4
Кальций-содержащие ФСП	63,4	62,0–64,9
Алюминий-содержащие ФСП	12,5	11,5–13,5
Более одного ФСП	23,4	22,2–24,7
Витамин D или 25(OH)D	30,6	29,3–32,0
Активные метаболиты/аналоги D	48,0	46,5–49,5
Кальцитриол	21,2	20,0–22,4
Альфакальцидол	23,6	22,4–24,9
Парикальцитол	3,2	2,8–3,8
Кальцимитетик	6,3	5,6–7,0

этом медиана дозы цинакалцета составила к 12-й неделе 55 мг/сут, а в дальнейшем до 19-й недели поднималась до 70 мг/день. И наконец, в группе цинакалцета в 14 случаях из 58 отмечено снижение ПТГ ниже 150 пг/мл, тогда как в группе сравнения – только в одном случае из 61. С одной стороны, такое снижение может быть связано с рисками низкообменной остеодистрофии, а с другой – именно такое снижение, выводящее пациентов из целевого диапазона 150–300 пг/мл, сопровождалось устранением различий достигнутых результатов между группами [17]. При недавнем дополнительном анализе базы данных исследования **ACHIEVE** продемонстрировано снижение содержания фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в группе цинакалцета, тогда как в группе витамина D отмечен его рост [63]. Механизм реализации этого эффекта и его клиническое значение остаются пока не раскрытыми полностью, но роль этого фактора в развитии минеральных и костных нарушений несомненна.

Несколько иные результаты терапии цинакалцетом представлены в японском рандомизированном исследовании. При исходном уровне ПТГ в 600 (440 × 850) пг/мл целевой уровень (менее 250 пг/мл) через 14 недель был достигнут у 51,4% пациентов, а 30-процентное его снижение продемонстрировано у 90,3%. Частота достижения результата различалась для пациентов с разными исходными уровнями ПТГ. Так, она равнялась 81% для пациентов с ПТГ < 500 пг/мл, 48% при ПТГ от 500 до 800 пг/мл и только 25% при ПТГ > 800 пг/мл. Доза цинакалцета к окончанию исследования составила в среднем 64 мг в день. Хотя тошноту (36%), «дискомфорт в желудке» (25%) и рвоту (22%) пациенты, получавшие цинакалцет, испытывали вдвое чаще, чем те, кто получал плацебо, а у 9% больных развивалась гипокальциемия, коррекция дозы (в 21% случаев) позволила закончить исследование всем 72 пациентам [22].

Более раннее исследование **OPTIMA** продемонстрировало аналогичные результаты в достижении целевых параметров KDOQI. Более 500 пациентов (68% из которых исходно получали активные формы витамина D или VDRA)

рандомизированы на две группы. Одна группа получала лечение с использованием цинакалцета по специально разработанному алгоритму (рис. 3), в котором дозы и цинакалцета, и VDRA могли меняться. Другая группа получала лечение по произвольному алгоритму с использованием VDRA. В результате в группе цинакалцета первичная конечная точка – ПТГ ниже 300 пг/мл – достигалась значимо чаще, чем в группе сравнения (71 vs 22%), аналогичные различия отмечены и для целевых значений Ca × P-произведения (77 vs 58%), кальция (76 vs 33%), фосфатов (63 vs 50%) и сочетания целевых значений ПТГ и Ca × P (59 vs 16%). Свыше 65% пациентов использовали дозу цинакалцета не более 60 мг, а средняя доза составила 56 мг/день. Следует отметить, что более половины получавших цинакалцет пациентов имели исходный уровень ПТГ от 300 до 500 пг/мл, а остальные – не выше 800 пг/мл; первые достигали целевых значений в 80% случаев, вторые – в 63% случаев. В подгруппах с разным исходным уровнем ПТГ его снижение составило от 39 до 57%.

Эти и подобные исследования демонстрируют безусловный позитивный, но разнородный эффект цинакалцета и/или VDRA в отношении коррекции вторичного гиперпаратиреоза. Исследования последних лет пытаются пролить свет на причины неоднозначности результатов. Вне всякого сомнения, важнейшая из них – степень автономности и размеры узлов паразитовидной железы, которые тесно связаны между собой. Давно показано, что при размере одной железы более 0,5 см³ можно с большой вероятностью предсказать нодулярный (узловой) характер гиперплазии [59]. Разделение пациентов, получающих цинакалцет, на группы с объемом наибольшей железы менее и более 0,5 см³ продемонстрировало различие в результатах: через три месяца эффект в отношении маркеров костной резорбции был достигнут в первой группе, но не во второй. При этом следует отметить, что через 6 месяцев терапии эффекты сравнялись, хотя дозы цинакалцета не различались [24].

Возможно, такое значительное время требуется для обратного развития гиперплазии. В другом исследовании такая возможность была продемонстрирована при терапии цинакалцетом в средней дозе около 30 мг в сутки в течение 6 месяцев: у 42 пациентов из 58, по данным ультразвукового исследования, объем железы уменьшился, а у 16 – увеличился [29]. Интересно отметить, что дозы цинакалцета и ФСП в этих двух подгруппах не различались, хотя снижение ПТГ в группе с увеличившимся объемом желез было меньшим (47% vs 63%). В свете этих данных становится понятной упоминаемая в ряде работ и известная из клинической практики возможность медленного снижения дозы цинакалцета в ходе длительной терапии вплоть до его отмены.

Большое количество традиционных и нетрадиционных факторов способствуют сосудистой кальцификации у пациентов на программном диализе. Они же часто служат факторами риска неблагоприятных исходов. В недавно опубликованной работе продемонстрировано независимое влияние степени исходной кальцификации коронарных артерий на риск смерти среди группы из 166 диализных пациентов. Шестилетняя выживаемость больных была оценена в зависимости от исходной балльной оценки кальцификации с коррекцией на демографические показатели, коморбидность, уровни липидов и другие сердечно-сосудистые риски, суррогатные показатели минеральных и костных нарушений, нутриционные и воспалительные маркеры и диализную дозу. Пациенты с оценкой кальцификации в 100–400 и более 400

баллов имели восьми- и тринадцатикратное превышение рисков в сравнении с группой с нулевой оценкой кальцификации после коррекции на указанные параметры [56]. Подобные работы приближают суррогатный показатель кальцификации коронарных артерий к клинически значимым исходам.

Неоднозначные данные получены в недавно представленном рандомизированном слепом исследовании **ADVANCE**, анализировавшем влияние терапии цинакалцетом на прогрессирование сосудистой кальцификации – безусловно важнейшего, хотя и суррогатного параметра, замещающего непосредственно клинически значимые исходы. Первичная цель – замедление кальцификации коронарных артерий – не была достигнута: различия в медианах роста (в %) баллов кальцификации за год между группами цинакалцета и плацебо не достигли статистической значимости: +24% (-22, +119) vs +31% (-9, +179), $p = 0,073$. Тем не менее геометрические средние роста баллов кальцификации после коррекции на уровень фосфатемии различались достоверно: +26% (16, 36) vs +42% (31, 54), $p = 0,031$. Аналогично при подсчете баллов кальцификации по более чувствительному объемному алгоритму вместо предусмотренного протоколом алгоритма по **Agatston** получена достоверная разница в нарастании баллов кальцификации коронарных артерий: +22% (-12, +105) vs +30 (-6, +133), $p = 0,009$. Оба алгоритма дали достоверную разницу в прогрессировании кальцификации аортального клапана; в других точках оценки по протоколу различий приближались к достоверным ($p = 0,073$ для коронарных артерий, $p = 0,055$ для грудной аорты, $p = 0,053$ для митрального клапана) [53]. Можно отметить, что медиана исходного уровня ПТГ составляла около 430 пг/мл и его уровень снизился в среднем на 18% vs 4% в группе сравнения (свободная доза активаторов рецепторов витамина D). Кроме того, снизились: уровень фосфатов на 10% против 5% роста в группе сравнения, уровень кальциемии – на 5% против 2% роста в группе сравнения и $\text{Ca} \times \text{P}$ -произведение

– на 14,5% против 6,5% роста в группе сравнения. Частота эпизодов гипокальциемии (в группе цинакалцета – 7%) и гиперкальциемии (в группе сравнения – 3%) была невелика. Это может явиться еще одним аргументом в пользу того, что дополнение одного препарата другим может снизить требуемые дозы и частоту побочных эффектов.

В обозримом будущем мы ожидаем результатов более крупного и продолжительного исследования **EVOLVE**, оценивающего возможность с помощью терапии цинакалцетом предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у диализных пациентов.

Продолжающиеся же публикации наблюдательных исследований, к сожалению, оставляют больше вопросов, чем дают ответов. Так, в наблюдательном исследовании G. Block et al. терапия цинакалцетом (проводившаяся у трети из включенных в анализ 19 000 пациентов) была связана с меньшими рисками смерти (на 26%), но при этом в группе цинакалцета частота назначения севеламера (74% vs 46%) и карбоната лантана (16% vs 0%) была выше, а карбоната кальция ниже (42% vs 54%), чем в группе без цинакалцета. Аналогично в группе цинакалцета ниже была частота гипоальбуминемии (16% vs 23%), диабета (55% vs 64%) и сердечно-сосудистой патологии. Все эти факторы свидетельствуют или о более активной лечебной тактике в отношении пациентов, оказавшихся в группе цинакалцета, или об их лучшем исходном соматическом состоянии. При разделении группы цинакалцета по начальным уровням ПТГ не отмечено снижения общей летальности при ПТГ <150 пг/мл, а лучший результат ожидаемо был получен в подгруппе с ПТГ >600 пг/мл. При этом следует отметить, что выраженность гиперпаратиреоза была весьма умеренной: во всей группе получавших цинакалцет медиана ПТГ составляла 548 пг/мл, а интерквартильный размах – 466 пг/мл. Доля пациентов с ПТГ выше 600 пг/мл в общей когорте не превышала 11%, а среди получавших цинакалцет – 44% [13]. Некоторым призывом к осторожности при терапии цинакалцетом являются данные исследования **TARGET**, в котором среди 444 пациентов со средней дозой цинакалцета в 69,5 мг снижение ПТГ с 493 ± 170 пг/мл до целевого диапазона (<300 пг/мл) было достигнуто в 62% случаев. При этом эпизоды гипокальциемии ниже 2,1 ммоль/л фиксировались у 78%, в двух определенных подгрупп – в 49% случаев, и 9% случаев осложнились гипокальциемией ниже 1,9 ммоль/л в двух определениях подряд [12]. Опасность гипокальциемии давно и хорошо известна: она ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и увеличивает летальность [19]. В большом наблюдательном исследовании (более 100 000 диализных пациентов, прослеженных в сроки до пяти лет) с повышенной летальностью были ассоциированы не только гиперкальциемия, но и гипокальциемия (ниже 2,25 ммоль/л). Эта тенденция особенно выражена при сочетании с более высоким уровнем фосфатов и ПТГ. Данные были получены до широкого использования цинакалцета, и не ясно, в какой мере эти риски распространяются и на индуцированную кальцимитетиками гипокальциемию. В исследовании показано, что как снижение, так и повышение уровня кальция в течение предшествующего полугодичного периода приводит к увеличению рисков смерти при срав-

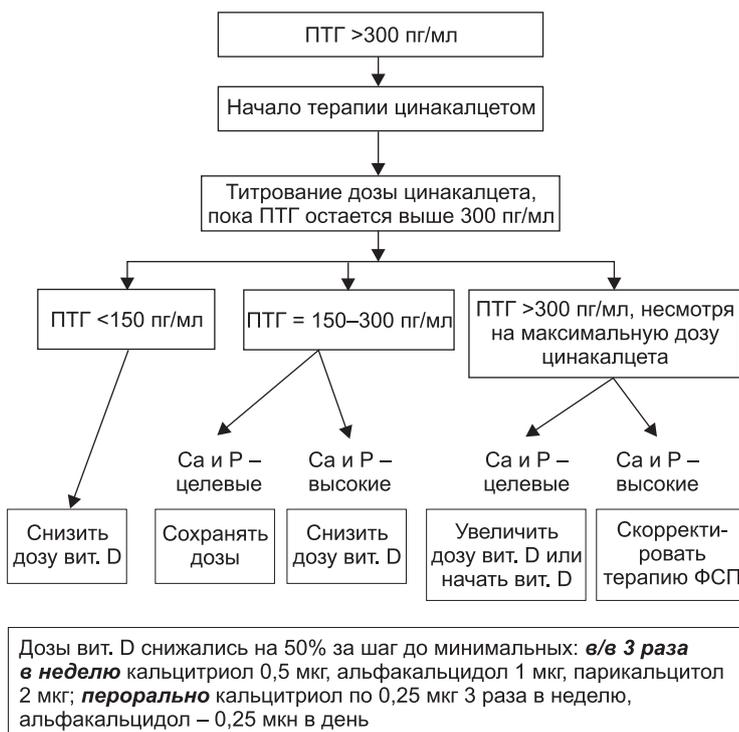


Рис. 3. Алгоритм коррекции доз в исследовании OPTIMA

нении со стабильной кальциемией [41].

Значение препаратов активной формы витамина D, и особенно селективных активаторов рецепторов витамина D, для коррекции вторичного гиперпаратиреоза и предотвращения кальцификации сосудов подробно освещено в опубликованном нами обзоре [3]. В недавно вышедшем перекрестном двухгодичном исследовании N. Mittman et al. на большой группе пациентов из одного центра еще раз продемонстрировали, что парикальцитол в сравнении с кальцитриолом обеспечивает большее подавление уровня ПТГ при меньшей кальциемии, фосфатемии и значении $Ca \times P$ -произведения [42]. Результаты оценки значения терапии витамином D для выживаемости пациентов в исследовании **DOPPS** были неоднозначными и зависели от вида статистической обработки. В стандартном регрессионном анализе коррекция на множество переменных при учете изменения назначений во времени не ослабляла позитивного влияния терапии на выживаемость, но инструментальные модели, в большей мере учитывающие эффект влияющих переменных, не подтверждали самостоятельного воздействия терапии витамином D на выживаемость [57]. Важным компонентом действия селективных активаторов рецепторов витамина D являются так называемые плейотропные эффекты – позитивные влияния (в первую очередь на выживаемость и предотвращение кальцификации), не связанные непосредственно с воздействием на параметры минеральных и костных нарушений. К сожалению, многие из этих эффектов продемонстрированы только в наблюдательных, хотя и крупных, исследованиях. В настоящее время заканчивается рандомизированное клиническое исследование **PRIMO**, призванное подтвердить благоприятный эффект парикальцитола на ремоделирование и функции миокарда [26] у гемодиализных пациентов. Аналогичное исследование **PRIMO-II** (среди гемодиализных пациентов) было остановлено из-за низкой скорости набора пациентов. Параллельно ведутся еще несколько исследований, призванных продемонстрировать эффекты витамина D на развитие гипертрофии левого желудочка, воспалительные реакции и сосудистую кальцификацию (идентификаторы по ClinicalTrials.gov: NCT00796679, NCT00497146, NCT01012414, NCT00656032, NCT00294866, NCT00428246, NCT00796679, NCT00752102).

Обладая различными противоположно направленными в отношении кальциемии побочными эффектами, цинакалцет и активаторы рецепторов витамина D (особенно – селективные) в сочетании, по-видимому, способны потенцировать действие друг друга при снижении выраженности побочных эффектов. Большинство протоколов опубликованных [5] и продолжающихся [25] исследований последних лет предполагают такое сочетанное применение препаратов. Начали появляться работы, приводящие теоретическое и экспериментальное обоснование такой тактики, особенно с учетом пикового характера воздействия кальцимиметика на секрецию ПТГ (в отличие от геномно-опосредованных эффектов активаторов витамина D) [48]. Но есть и различные клинические работы, которые отдают предпочтение то одному, то другому препарату (в отношении различных пациент-ориентированных исходов). Так, риск возникновения потребности в паратиреоидэктомии на фоне терапии парикальцитолом оказался на 74% ниже, чем при терапии цинакалцетом [55]. Сравнивали группы из более чем 1300 пациентов, которым впервые был назначен один или другой препарат. В этом наблюдательном исследовании группа, леченная парикальцитолом, характеризовалась существенно

большей исходной частотой сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии и большим сроком диализа до начала терапии, но коррекция на эти и другие факторы почти не изменила соотношения рисков паратиреоидэктомии.

Коррекция фосфатемии является важнейшим компонентом терапии МКН-ХБП, поскольку она является мощным независимым фактором неблагоприятных исходов. Важно, стремясь к коррекции уровня фосфатов (равно как и вторичного гиперпаратиреоза), не вызвать или не усугубить гиперкальциемию, чему, к сожалению, немало способствуют традиционные кальций-содержащие фосфат-связывающие препараты (возможно, это в меньшей степени относится к комбинации кальция ацетата/магния карбоната по данным недавно опубликованного рандомизированного клинического исследования **CALMAG** [21]). Авторы KDIGO приводят широкий перечень ситуаций, в которых настойчиво советуют отказаться от избыточной нагрузки кальцием в составе ФСП. Это и имеющиеся признаки кальцификации, которые выявляются у 50–80% пациентов на диализе; и гиперкальциемия (от 16 до 54%, по разным оценкам, в России – выше); и постоянно низкие уровни ПТГ (от которых страдает до 57% пациентов – но не в России), способствующие переводу остеодистрофии в прогностически неблагоприятную адинамическую болезнь кости, или адинамическую остеодистрофию (АОД). Признаки адинамической болезни кости выявляются у 5–40% пациентов с ХБП 3–4-й стадии, у 20–50% пациентов на гемодиализе и у 40–70% пациентов на перитонеальном диализе [32]. Возможно, превалирование АОД на перитонеальном диализе объясняется отчасти длительно сохранявшейся практикой использования диализирующих растворов с нефизиологически высоким содержанием кальция (1,75 ммоль/л) в те годы, к которым относится большинство случаев высокой распространенности АОД. В России, где с начала внедрения перитонеального диализа получали растворы с физиологическим уровнем кальция (1,25 ммоль/л), напротив, распространенность гиперпаратиреоза даже несколько выше, чем среди пациентов на гемодиализе [1, 2].

Таким образом, весьма значительная доля пациентов может подвергаться существенным рискам при применении кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов (ФСП). Тем не менее отличие структуры МКН-ХБП в России от таковой в развитых странах, наличие экономических ограничений на широкое применение дорогостоящих препаратов, не вполне пока убедительные преимущества применения бескальциевых ФСП, по крайней мере, в отношении клинически значимых исходов, побудили рабочую группу сохранить кальций-содержащие ФСП в качестве первой линии средств, снижающих всасывание фосфатов из кишечника. И тем более важным становится в этих условиях внимание к диете, в которой существенно не только содержание фосфатов, но и форма, в которой они там присутствуют, поскольку от этого зависит полнота всасывания [31]. Шире и безопаснее применять кальций-содержащие ФСП помогает нормальное содержание кальция в диализате (1,5 ммоль/л для гемодиализного диализирующего раствора и 1,25 ммоль/л – для перитонеальных растворов).

В целом поиск преимуществ бескальциевых ФСП оказался непростым и, очевидно, еще не закончен. Поскольку первый из широко применяющихся бескальциевых ФСП – севеламер – обладал и гиполлипидемическим эффектом в силу своей природы (сорбент), его потенциальные преимущества в отношении установленных клинических исходов

и в отношении прогрессирования кальцификации могли бы быть отнесены к этому второму эффекту. Действительно, в исследовании **CARE-2** терапия ацетатом кальция в качестве ФСП, дополненная аторвастатином в дозе, достаточной для снижения холестерина ЛНП до уровня ниже 70 мг/дл, не уступала в торможении прогрессирования кальцификации севеламеру. Целевым для фосфатов был избран диапазон 1,13–1,77 ммоль/л. Следует отметить, однако, что исследование не было достаточно продолжительным, а частота выбытия пациентов была высокой [52].

Большую продолжительность имело исследование **RIND**, в которое включались только вновь начавшие диализ пациенты. Именно на 18-м месяце применения севеламера было продемонстрировано замедление прогрессирования кальцификации в сравнении с группой пациентов на кальций-содержащем ФСП ($p = 0,01$ для 18-го месяца и $p = 0,056$ для 12-го месяца) [11]. Следует также отметить, что более 30% вновь принятых на диализ пациентов не имели исходной кальцификации коронарных артерий, и прогрессирование кальцификации у этой группы было минимальным в отличие от пациентов с исходной оценкой кальцификации выше 30 баллов.

Как показано в недавнем исследовании, низкая скорость обмена кости (по данным биопсии) была важнейшим предиктором прогрессирования кальцификации коронарных артерий; более того, пациенты без прогрессирования кальцификации, имевшие высокую скорость костного обмена, в последующем демонстрировали ее снижение, а имевшие низкую скорость обмена – ее повышение и рост объема кости. Таким образом, нормализация обмена кости способствовала торможению системы кальцификации [9].

В 2009 году вышел систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний ФСП. Среди 40 исследований (6406 пациентов) в 10 (3079 пациентов) оценивалось влияние использования севеламера на снижение общей смертности, которое было позитивным, но не достигло статистической значимости: относительный риск – 0,73; 95% ДИ – 0,46–1,16). Не оказалось достоверным также влияние севеламера в сравнении с кальций-содержащими ФСП на частоту госпитализаций и конечные значения $Ca \times P$ -произведения. Уровень снижения фосфатов и ПТГ при применении солей кальция был выше, но севеламер демонстрировал значимое снижение риска гиперкальциемии: 0,47; 95% ДИ – 0,36–0,62). В сравнении с кальций-содержащими ФСП карбонат лантана (Фосренол) давал лучшие результаты по снижению кальциемии и $Ca \times P$ -произведения и сопоставимые результаты – в отношении уровня фосфатов. Эффекты кальция ацетата и кальция карбоната в отношении биохимических конечных точек не различались [47]. В одном исследовании по переводу пациентов с терапии севеламером на прием карбоната лантана удалось продемонстрировать возможность снижения дневного числа принимаемых таблеток (с 13 до 8), что ассоциируется с улучшением compliance и увеличением доли пациентов, отвечающих целевым значениям фосфатов (с 50 до 73%) [8].

В наблюдательном исследовании применение ФСП на преддиализных стадиях (1181 пациент со средним сроком наблюдения в 3 года) было связано со снижением относительного риска смерти на 39% (95% ДИ – 55–19%) [35].

Применение алюминий-содержащих ФСП с началом использования реверсивного осмоса при очистке воды, по-видимому, стало безопасным. Двадцати пациентам со средней нагрузкой алюминием в 976 г (диапазон от 81 до

7150 г) и средним сроком лечения диализом 33 месяца проведен стандартный DFO-тест (500 мг деферриоксидамина внутривенно с контролем уровня алюминия плазмы до и через 48 часов). Не получено связи между результатами теста и нагрузкой алюминием; более того, позитивные результаты теста не были связаны ни с уровнем гемоглобина, ни с дозой ЭПО [14]. Ретроспективный анализ данных за три временных периода (1984–1987, 1988–1991 и 1992–1995) продемонстрировал, что, несмотря на сохраняющееся потребление значительных количеств гелей алюминия ($4,1 \pm 2,9$ vs $4,0 \pm 4,6$ и $5,8 \pm 7,9$ кг за год), уровень алюминия в костной ткани резко снижался (61 ± 43 до 29 ± 24 и 32 ± 30 мг/кг). Параллельно констатировано исчезновение случаев алюминон-позитивной окраски костной ткани и гистологических признаков алюминиевой остеоидистрофии после 1991 года, когда уровни алюминия в диализирующем растворе снизились до безопасных (от 26 ± 14 до 9 ± 6 мкг/л и до 5 ± 2 мкг/л в последующем) [40]. Эти свидетельства позволяют при разумной осторожности либерализовать применение алюминий-содержащих ФСП в случаях плохо контролируемой фосфатемии.

По данным DOPPS, в целом частота применения Al-содержащих ФСП в 2007 году составила 5,8%, колеблясь от долей процента в Японии, США, Бельгии до 10–15% в Германии, Италии, Испании и превышая 32% в Австралии и Новой Зеландии [27].

Динамическая остеоидистрофия (АОД)

В прошлом малоуправляемая активация парацитовидных желез и дефицит витамина D приводили к тому, что при биопсии кости чаще всего выявлялась смешанная уремическая остеоидистрофия; меньшую долю составляли гиперпаратиреоидное поражение кости и алюминиевая остеомаляция [45]. Использование алюминий-содержащих ФСП быстро пошло на убыль в начале 1990-х, поскольку широко известной стала алюминиевая токсичность (низкообменная остеоидистрофия в варианте остеомаляции, диализная энцефалопатия и микроцитарная анемия). По-видимому, снижение распространенности динамической болезни кости и практическое исчезновение остеомаляции к середине 90-х все же в большей степени было связано с ликвидацией последствий использования для диализа, в относительно далеком уже прошлом, воды без очистки реверсивным осмосом. Освобождение тканей от алюминиевых отложений самостоятельно происходит очень медленно (если это вообще возможно), а широкое использование комплекса деферриоксидамина, способного удалять трехвалентные металлы из тканевых депо, никогда не практиковалось. Такое смещение структуры остеоидистрофии объяснялось скорее «сменой поколений» пациентов. Нарастанию частоты динамической болезни кости без признаков алюминиевой токсичности с середины 90-х предшествовал массовый переход от алюминий-содержащих ФСП к кальций-содержащим. Последние вместе с нарастающим по частоте применением кальцитриола привели к дальнейшей «поляризации» остеоидистрофии между динамической болезнью кости (когда в результате такой терапии избыточно подавлялась функция парацитовидных желез) и гиперпаратиреоидным поражением (когда подавить в необходимой степени секрецию ПТГ не удавалось) [38].

Гистологически АОД характеризуется очень низкой скоростью остеогенеза и отсутствием накопления неминерализованного остеоида (в отличие от остеомаляции). Патогенетические процессы, лежащие в основе развития АОД, не до конца определены. Среди факторов, способствующих АОД, наряду с перманентно низким уровнем паратормона (чаще всего ятрогенного происхождения) называют диабет, старший возраст и использование перитонеального диализа [45]. В отношении перитонеального диализа нельзя не сделать важной оговорки: в растворе

для перитонеального диализа в мировой практике значительно дольше сохранялись высокие, очевидно, суперфизиологические концентрации кальция – 1,75 ммоль/л, что не могло не способствовать подавлению функции ПЩЖ. В России, где в большинстве программ перитонеального диализа с самого начала использовался диализирующий раствор с так называемым низким, а в действительности – с физиологическим, содержанием кальция, распространенность гиперпаратиреоза среди пациентов на перитонеальном диализе выше, чем среди гемодиализных пациентов, в лечении которых по-прежнему широко используется концентрат с необоснованно высоким содержанием кальция – 1,75 ммоль/л. Избыточное использование кальцитриола на додиализных стадиях ХБП также может быть фактором, способствующим в последующем развитию АОД. Подобные риски, обусловленные борьбой с гиперпаратиреозом, побудили авторов одной из обзорных статей включить в ее заголовок эквивалент русской поговорки «из огня – да в полымя» – «out of the frying pan, into the fire».

Инвазивные вмешательства

В Европейских клинических рекомендациях и Алгоритмах по ренальной остеодистрофии, выпущенных в 2000 году [55], показаниями к паратиреоидэктомии являются:

1) резистентная к терапии гиперкальциемия и гиперфосфатемия при восьмикратном превышении верхней границы нормы для ПТГ (~500 пг/мл);

2) наличие биомеханических проблем – переломов, отрывов сухожилий, эпифизиолиза – у детей и кальцифилаксия, являющаяся абсолютным показанием. Предполагалось рассматривать необходимость в паратиреоидэктомии, когда оцениваемый вес железы превышал 1 г (что указывало на вероятную нодулярность и автономность роста, то есть необратимость процесса) или уровень ПТГ не снижался за короткий (6–8 недель) курс активного витамина D. Уже в то время обсуждались возможные изменения стратегии в будущем, когда станут доступны кальцимиметики. Такой же перспективной признавалась визуализация паращитовидных желез перед оперативным вмешательством, уже хотя бы потому, что у 11% пациентов выявляется 5 желез, у 0,8% – шесть желез, а у 0,2% – 7 желез. Кроме того, расположение желез может быть нетипичным: в 5–8% случаев их обнаруживали в средостении. Следует отметить, что рутинной практикой (отвергнутой в последующем) в то время была паратиреоидэктомия без визуализации, по крайней мере, при первой операции. На фоне растущей частоты применения активных форм витамина D, а затем – селективных активаторов рецепторов витамина D, кривая частоты паратиреоидэктомий качнулась на несколько лет (в конце 90-х) вниз [20]. Однако вскоре пришло осознание того, что достичь результата с помощью медикаментозной терапии не всегда возможно и должны быть найдены разумные критерии, определяющие время перехода от консервативной тактики к оперативной. В начале первого десятилетия нового века частота паратиреоидэктомий среди диализных пациентов со стажем 10–15 лет достигла 4% в год (в Японии этот показатель относится к общей группе пациентов), пациенты со стажем более 15 лет переносят паратиреоидэктомию более чем в 20% случаев [34]. Самым обоснованным критерием для выполнения паратиреоидэктомии могло бы быть прохождение «точки невозврата», когда диффузная и ранняя узловая гиперплазия паращитовидных желез переходит в узловую гиперплазию с моноклональным ростом. При этом узлы становятся нечувствительными к таким бы то ни было терапевтическим воздействиям. «Автономные» узлы довольно точно диагностируются по их размеру и характеру кровоснабжения, определяемым с помощью ультразвукового и радиоизотопного исследований [50, 60].

Промежуточным решением все чаще становятся малоинвазивные вмешательства на паращитовидных железах, когда, вызывая абляцию спиртом или апоптоз клеток железы прямым введением в нее витамина D под ультразвуковым контролем, достигают выключения самого активного узла, после чего увеличивается эффективность терапевтических

мероприятий [1].

Актуальность создания национальных рекомендаций по минеральному и костному обмену очень высока. Проведенное недавно исследование распространенности минеральных и костных нарушений в России выявило существенно меньшую, чем в мире, частоту достижения целевых показателей, определенных международными рекомендациями. Отмечена более высокая по сравнению с данными крупных международных исследований по текущей клинической практике терапии ХБП, частота повышенного уровня ПТГ, более частая гиперфосфатемия и гипокальциемия. Такие отличия могут быть индикатором существующих проблем в коррекции минеральных и костных нарушений в России. Большая распространенность гипокальциемии говорит о существенно меньшем, чем в мире, использовании метаболитов витамина D и фосфат-связывающих препаратов (в частности, кальций-содержащих), применение которых давно является стандартом терапии вторичного гиперпаратиреоза. Фактически это свидетельствует об отсутствии какой-либо терапии в значимой части случаев и отчасти может быть обусловлено тем, что в некоторых регионах России сохраняются существенные проблемы с возможностью определения основных показателей минерального обмена (иПТГ, кальция и фосфатов сыворотки).

Важным шагом в отношении улучшения качества медицинской помощи пациентам с минеральными и костными нарушениями при ХБП является создание национальных рекомендаций, что и явилось целью работы нашей инициативной группы.

Литература

1. Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Кондаков С.Б., Медведева Е. Малоинвазивный метод коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек // Врач. 2009. № 11. С. 13–19.
2. Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлова Е.А. и др. Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 2. С. 164–169.
3. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Сосудистая кальцификация и активаторы рецепторов витамина D. Обзор // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 276–292.
4. Земченков А.Ю., Коначова И.Н. Классификация хронической болезни почек: не настало ли время для ее пересмотра? // Врач. 2009. № 7. С. 2–7.
5. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. K/DOQI обращается к истокам хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 3. С. 204–220.
6. Клинические практические рекомендации K/DOQI (2003) по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек. Перевод с английского С.В. Лашутина // Нефрология и диализ. 2009. Приложение. С. 1–202.
7. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. 2002. Т. 6. № 4. С. 11–17.
8. Arenas M.D., Rebollo P., Malek T. et al. A comparative study of 2 new phosphate binders (sevelamer and lanthanum carbonate) in routine clinical practice // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. № 6. P. 3683–3692.
9. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A.B. et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 52. № 6. P. 1139–1350.
10. Blayney M.J., Tentori F. Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: Lessons from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) // J. of Renal Care. 2009. Vol. 35. S1. P. 7–13.
11. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 4. P. 1815–1824.
12. Block G.A., Zeig S., Sugihara J. et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. № 7. P. 2311–2318.
13. Block G.A., Zaun D., Smits G. et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients // Kidney Int. 2010. Vol. 78. № 6. P. 578–589.
14. Campbell N., Pepper R.J., Yaqoob M.M. et al. The Use of Aluminium Containing Phosphate Binders in Haemodialysis Patients. ASN Renal week. 2009. Abstract PUB494.
15. Covic A., Fernandez-Martin J.L., Floege J. et al. Treatment of Secondary Hyperparathyroidism and K-DOQI Guidelines Achievement. COSMOS, a European Observational Study. Abstract F-PO1795 // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 507A.
16. Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 10. P. 1015.
17. Fishbane S., Shapiro W.B., Corry D.B. et al. Cinacalcet HCl and concur-

- rent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 6. P. 1718–1725.
18. *Floege J., Wheeler D., Ireland E. et al.* Serum PTH and Mortality Risk in a Large Cohort of European Hemodialysis (HD) Patients: 2-Year ARO Results. Abstract F-PO1746 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 502A.
 19. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al.* Hypocalcemia, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease // *Am. J. Nephrol.* 1996. Vol. 16. P. 386–393.
 20. *Foley R.N., Li S., Liu J. et al.* The Fall and Rise of Parathyroidectomy in U.S. Hemodialysis Patients, 1992 to 2002 // *J. Am. Soc. Nephrol.* Vol. 16. № 1. P. 210–218.
 21. *de Francisco A.L.M., Leidig M., Covic A.C. et al.* Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 3707–3717.
 22. *Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T. et al.* Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 1. P. 328–335.
 23. *Goldsmith D., Covic A., Fouque D. et al.* Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement // *NDT Advance Access published September 9, 2010*, doi: 10.1093/ndt/gfq513
 24. *Hirai T., Nakashima A., Takasugi N. et al.* Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 114. № 3. P. 187–193.
 25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00977080>: Evaluation of the Effectiveness of Paricalcitol Versus Cinacalcet With Low-Dose Vitamin D
 26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00497146?term=PRIMO&rank=1>
 27. http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_aub_c_TAB2009.htm
 28. *Huang C., Cheng K., Lin P. et al.* Mortality Risk for Chinese Hemodialysis Patients with Disordered Bone Mineral Metabolism // *ASN Renal week.* 2009. Abstract F-PO1854.
 29. *Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al.* Decreases in Parathyroid Gland Volume after Cinacalcet Treatment in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. P. 195–202.
 30. *Jadoul M., Baños A., Zani V.J. et al.* The effects of discontinuing cinacalcet at the time of kidney transplantation // *NDT Plus.* 2010. Vol. 3. № 1. P. 37–41.
 31. *Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. et al.* Understanding Sources of Dietary Phosphorus in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 519–530.
 32. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 113. P. 1–130.
 33. *Kimata N., Akiba T., Pisoni R.L. et al.* Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 927–935.
 34. *Komaba H., Moriwaki K., Kamae I. et al.* Towards cost-effective strategies for treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in Japan // *Ther. Apher. Dial.* 2009. Suppl. 1. P. 28–35.
 35. *Kovesdy C.P., Kuchmak O., Lu J.L. et al.* Outcomes Associated With Phosphorus Binders in Men With Non-Dialysis-Dependent CKD // *Am. J. Kidney Dis.* Vol. 56. № 5. P. 842–851.
 36. *Levey A., Atkins R., Coresh J. et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 247–259.
 37. *Levey A., Eckard K.-U., Tsukamoto Y. et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.
 38. *Malluche H.H., Mawad H., Monier-Faugere M.C.* The of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. 9–13.
 39. *Manns B.J., Hodsmann A., Zimmerman D.L. et al.* Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 5. P. 800–812.
 40. *Mazzaferro S., Perruzza I., Costantini S. et al.* Relative roles of intestinal absorption and dialysis-fluid-related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12. № 12. P. 2679–2682.
 41. *Miller J.E., Kovesdy C.P., Norris K.C. et al.* Association of Cumulatively Low or High Serum Calcium Levels with Mortality in Long-Term Hemodialysis Patients // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 32. № 5. P. 403–413.
 42. *Mittman N., Desiraju B., Meyer K.B. et al.* Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. Suppl. 117. P. 33–36.
 43. *Moe S., Drüeke T., Cunningham J. et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 11. P. 1945–1953.
 44. *Molina P., Sánchez-Pérez P., Peris A.* Two Year Outcomes of a New Treatment Protocol for Controlling Bone Metabolism Parameters in Hemodialysis Patients // *ASN Renal week.* 2009. Abstract F-PO1854.
 45. *Monier-Faugere M.C., Malluche H.H.* Trends in renalosteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. Suppl. 3. P. 111–120.
 46. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 1–201.
 47. *Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al.* Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. № 4. P. 619–637.
 48. *Nguyen-Yamamoto L., Bolivar I., Strugnelli S.A. et al.* Comparison of Active Vitamin D Compounds and a Calcimimetic in Mineral Homeostasis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1713–1723.
 49. NKF: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. Suppl. 1. P. 1–266.
 50. *Onoda N., Kurihara S., Sakurai Y. et al.* Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. Suppl. 3. P. 34–37.
 51. *Pisoni R.L., Wikstrom B., Elder S.J. et al.* Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 12. P. 3495–3505.
 52. *Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al.* A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
 53. *Raggi P., Chertov G., Block G. et al.* A randomized control trail to evaluate effect of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in hemodialysis patients // Poster at Clinical Meeting of the National Kidney Foundation, Orlando, FL, April 13–17, 2010.
 54. *Recommendations* for management of renal osteodystrophy and Clinical Algorithms on renal osteodystrophy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 2–57.
 55. *Schumock G.T., Walton S.M., Lee T.* Comparative Effectiveness of Paricalcitol versus Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 117. № 2. P. 151–159.
 56. *Shantouf R.S., Budoff M.J., Ahmadi N. et al.* Total and Individual Coronary Artery Calcium Scores as Independent Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 31. № 5. P. 419–425.
 57. *Tentori F., Albert J.M., Young E.W. et al.* The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 963–972.
 58. *Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M. et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. № 3. P. 519–530.
 59. *Tominaga Y., Matsuo S., Sato T. et al.* Clinical features and hyperplastic pattern of parathyroid gland in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcetol treatment and required parathyroidectomy // *Ther. Apher. Dial.* 2007. Vol. 11. P. 266–273.
 60. *Tominaga Y., Katayama A., Sato T. et al.* Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. Suppl. 3. P. 65–70.
 61. *Uhlig K., Berns J.S., Kestenbaum B. et al.* KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 5. P. 773–799.
 62. *Ureña P., Jacobson S.H., Zitt E. et al.* Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 9. P. 2852–2859.
 63. *Wetmore J.B., Liu S., Krebill R. et al.* Effects of Cinacalcet and Concurrent Low-Dose Vitamin D on FGF23 Levels in ESRD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 110–116.
 64. *Winearls C.G., Glasscock R.J.* Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 10. P. 1009–1014.