

Биомаркеры МКН-ХБП

Герасимчук Р.П.

Городская Мариинская больница

Кафедра внутренних болезней, нефрологии и клинической фармакологии СЗГМУ

Определение

- Биомаркер - характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство

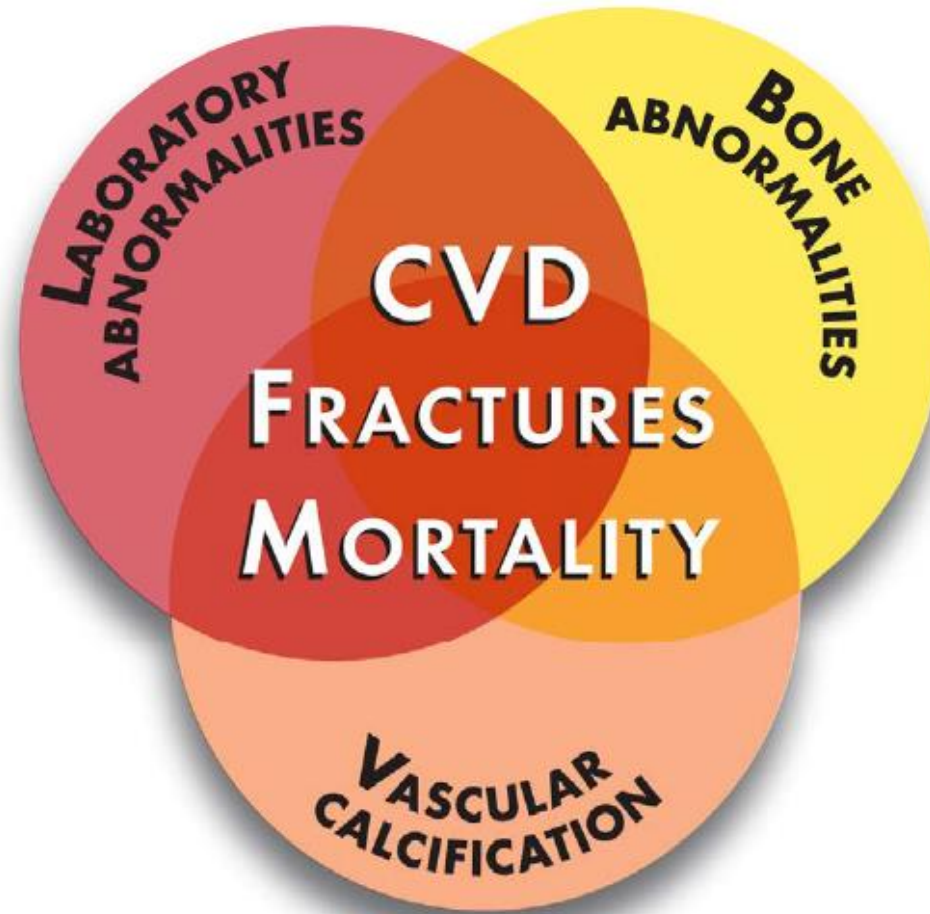
Основные задачи, решаемые биомаркерами:

- Оценка текущих физиологических процессов в организме,
- Прогнозирование индивидуального риска заболеваний,
- Выявление заболеваний, оценка эффективности лечения и его исхода,
- Определение негативных факторов внешней среды,
- Разработка новых лекарственных средств.

Биомаркеры в отношении МКН-ХБП

- Лабораторные
иПТГ, Са, Р, 25(ОН)D, кальцитриол, кЩФ, ФРФ23, альфа Клото
- Биомаркеры визуализации
 - Костей
 - Сосудистой кальцификации
 - МСКТ коронарных артерий, Rg Саурпила
 - Паращитовидных желез
 - Размеры, положение, расчетный объем (УЗИ, сцинти, КТ)
 - Морфология

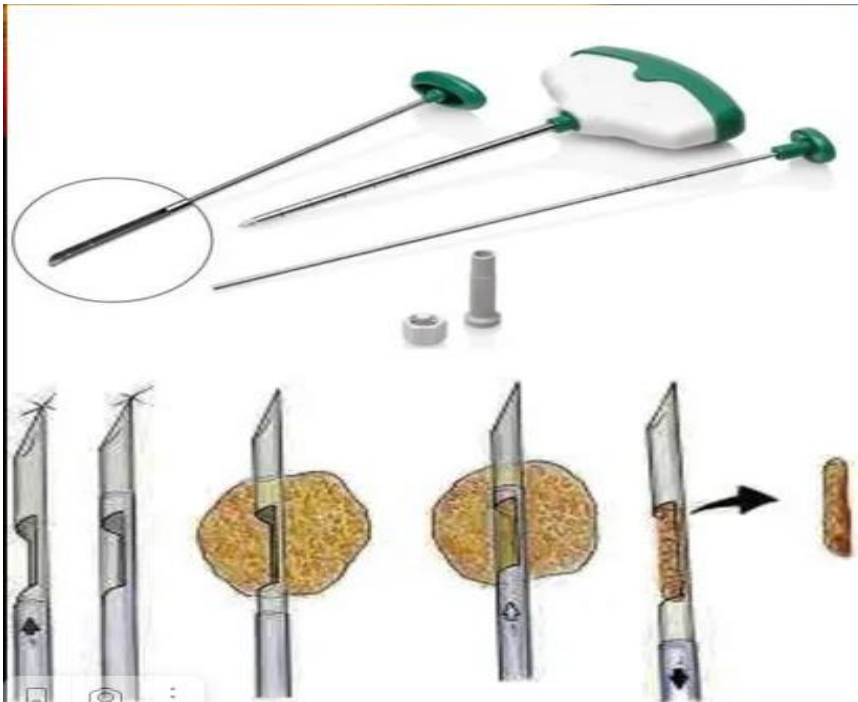
CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

Костные нарушения

ТРЕПАН-БИОПСИЯ



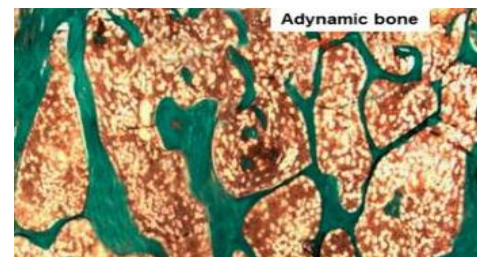
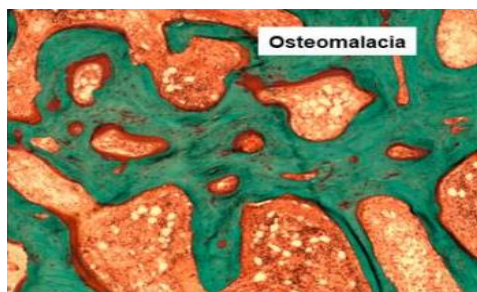
Чрескожная биопсия трепана

с двойной тетрациклиновой меткой и количественной гистоморфометрией

Техника выполнения

- Отмена молочных продуктов, кальциевых ФСП, препаратов, содержащих алюминий
- 1000 мг тетрациклина в дни 1 и 2
- Ожидание 12 дней
- Повторный прием 1000 мг тетрациклина в течение 15 и 16-го дней
- Временное прекращение антиагрегантной терапии и варфарина за 5 дней, антикоагулянтов за 12 часов до процедуры
- Планирование проведения процедуры биопсии в междиализный день через 5-7 дней после окончания повторного приема тетрациклина
- Седация (пропофол или мидазолам)
- Местная анестезия на 2 см кзади от передне-верхней ости гребня подвздошной кости
- Проведение процедуры с использованием троакара диаметром 7,5 мм или менее 5 мм
- Фиксация в 70% этаноле и доставкой на исследование в течение 5-7 дней

Варианты остеодистрофии при ХБП



Гистологическая классификация почечной остеодистрофии при ХБП
(классификация TMV, KDIGO)

Тип почечной остеодистрофии	Обмен	Минерализация	Объем
Остеомаляция	Низкий	Снижена	От низкого к нормальному
Фиброзный остейт	Высокий	Нормальная	От нормального к высокому
Адинамическое заболевание костей	Низкий	Нормальная	От низкого к нормальному
Смешанная остеопатия	От нормального к высокому	Снижена	От низкого к нормальному
Остеопороз	Нормальный	Нормальная	Низкий

Результаты костных биопсий одного центра в Германии

105 пациентов, 2008-2014 год, без тетрациклиновой метки, описание в университетской больнице Гамбурга

Параметры	Нормальная СКФ (N=19)	ХБП 3-5 (N=33)	ХБП 5Д (N=53)	
Возраст (лет)	59(11)	69 (14)	74(10)	
Вес (кг)	71(15)	73 (17)	70(12)	
Женщины (%)	42	76	47	
Креатинин (мколь/л)	70 (1,6)	180 (90)	600 (223)	
АГ (%)	32	82	89	
СД 2 тип (%)	0	33	28	
ИБС (%)	0	21	45	
Переломы (%)	58	30	60	
Костные боли (%)	16	27	30	
Кифоз (%)	11	9	9	
ПТЭ (%)	0	6	10	
ПГПТ (%)	21	27	0	
ВГПТ (%)	11	55	93	
Тип ренальной остеодистрофии по критериям Деллинга (%)				
Ia	0	6	6	Гиперпаратиреодный
Ib	0	3	8	
IIa	0	6	4	Остеомаляция
IIb	0	0	4	Адинамическая болезнь кости
IIIa	0	0	0	Смешанная уремическая остеодистрофия
IIIb	0	21	52	
		36%	74%	

Недостатки костной биопсии

- Инвазивный вариант диагностики
- Трудоёмкая техника выполнения
- Высокая стоимость исследования
- Относительно большая длительность получения результата (до 3 месяцев)
- Место забора не всегда характеризует состояние всей костной ткани
- Малодоступна (*около 10 центров в Европе, в России нет данных*)

Рекомендованные показания для выполнения костной биопсии

KDIGO 2009 CKD-MBD:

- Необъяснимые переломы (частые, при незначительном воздействии)
- Постоянная боль в костях
- Предполагаемая алюминиевая интоксикация (перед ПТЭ)
- Перед началом лечения остеопороза (бисфосфонаты)
- Необъяснимая гиперкальциемия

KDIGO 2017 CKD-MBD:

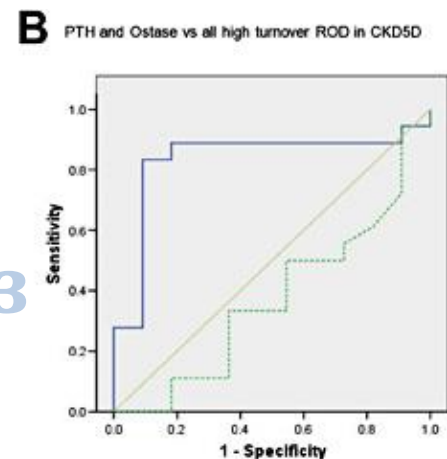
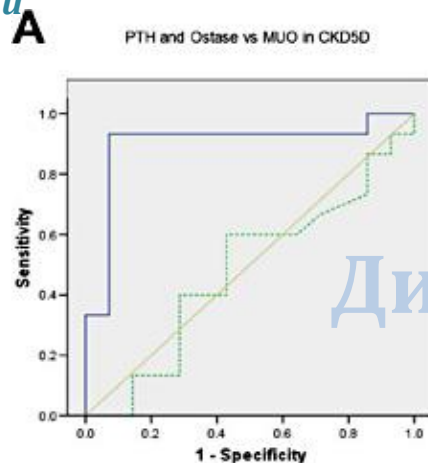
- Если уточнение варианта остеодистрофии повлияет на результаты лечения...

Прогностическая ценность лабораторных маркетов в отношении высокообменной остеодистрофии:

(ЩФ, кЩФ, иПТГ, 25(OH)D, кальцитриол, P, Ca, альбумин, HCO₃)

Смешанное заболевание кости

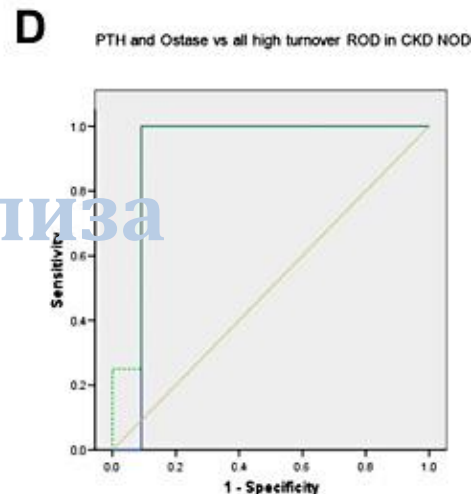
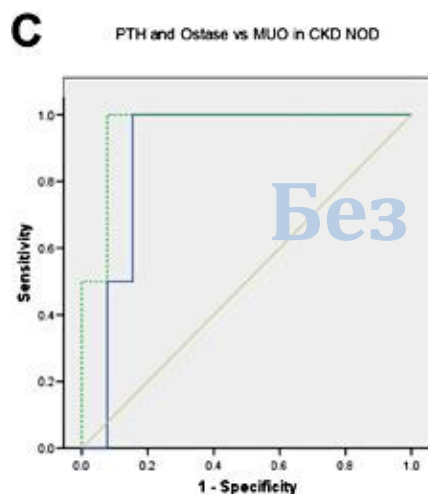
- иПТГ -
 - ROC - 0,90, p<0,001
 - пороговое значение -14,5 пмоль / л
- кЩФ
 - ROC - 0,48, p=0,844
 - пороговое значение -17,5 Ед/л



Все высокообменные варианты

- иПТГ -
 - ROC - 0,83, p=0,003
 - пороговое значение -12,8 пмоль / л (120 мкг/л)
- кЩФ
 - ROC - 0,37, p=0,252
 - пороговое значение -17,5 Ед/л

- иПТГ -
 - ROC - 0,89, p=0,089
 - пороговое значение -13,7 пмоль / л
- кЩФ
 - ROC - 0,96, p=0,042
 - пороговое значение -23,9 Ед/л



- иПТГ -
 - ROC - 0,91, p=0,019
 - пороговое значение -13,5 пмоль / л
- кЩФ
 - ROC - 0,93, p=0,013
 - пороговое значение -19,8 Ед/л

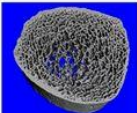
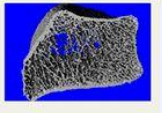
Прогностическая ценность лабораторных маркетов в отношении низкообменной остеодистрофии:

METHODS

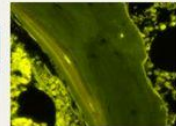
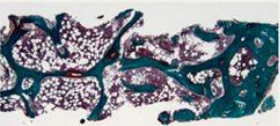
- 43 CKD stages 4-5D patients
- Cross-sectional study



Bone turnover biomarkers



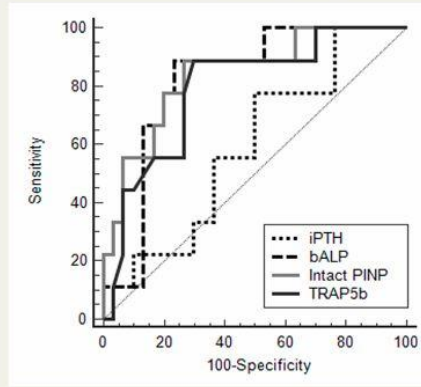
High resolution bone imaging (HR-pQCT)



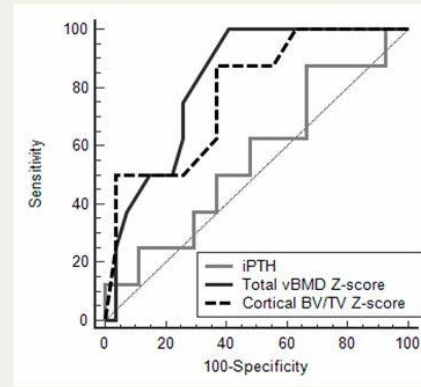
Bone biopsy & histomorphometry

RESULTS

Biomarkers bALP, intact PINP, TRAP5b, and distal radius HR-pQCT can discriminate low from non-low bone turnover in advanced CKD.



Biomarkers vs iPTH



Distal radius HR-pQCT vs iPTH

CONCLUSION

Bone biomarkers and high resolution bone imaging may have the potential to replace bone biopsy. They may also be useful in selecting patients for clinical trials which aim to reduce fracture risk.

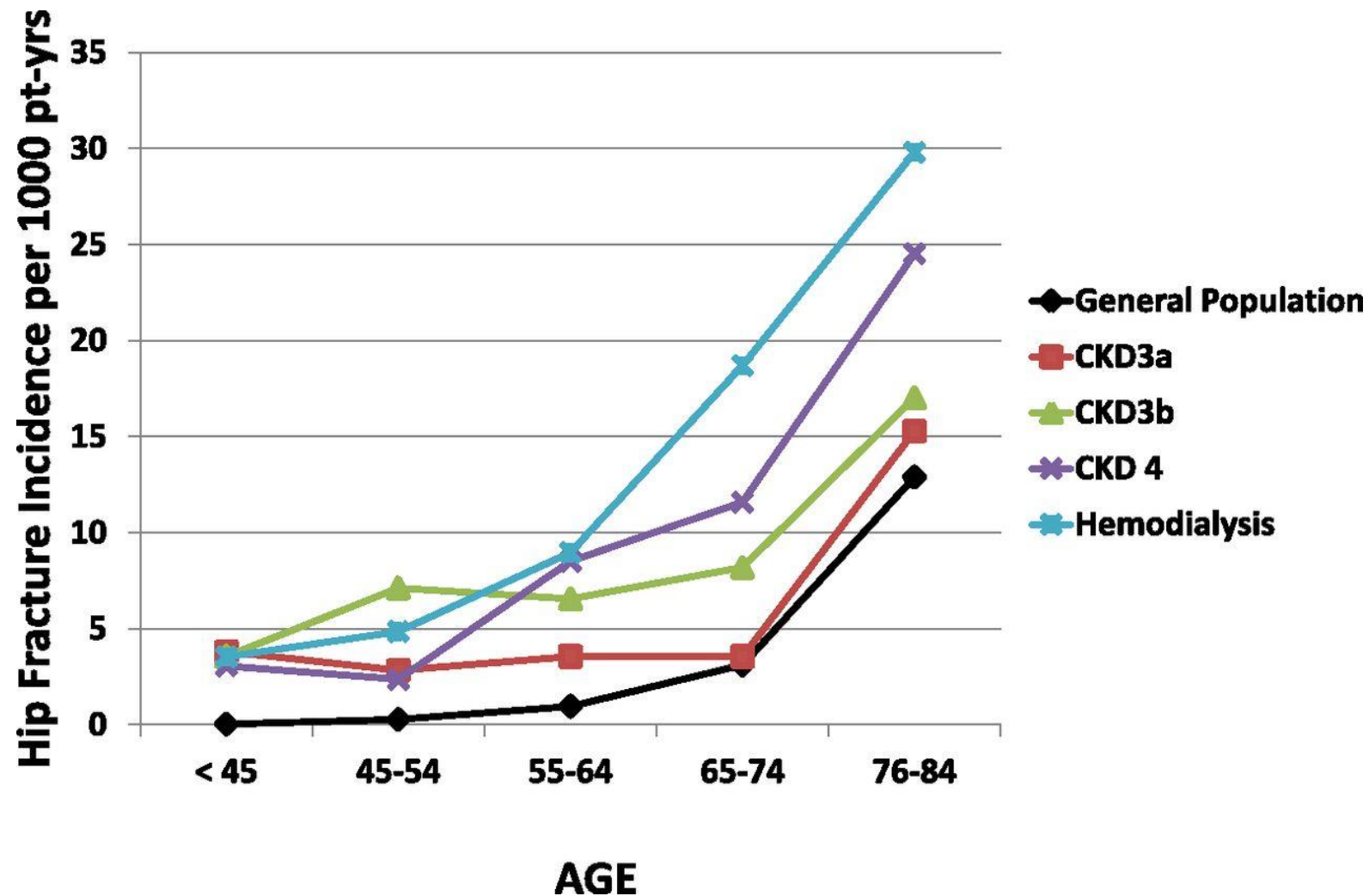
doi: 10.1681/ASN.2017050584

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Syazrah Salam et al. JASN 2018;29:1557-1565

Переменные	AUC (95% CI)	Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лабораторные показатели				
иПТГ ×	0.563 (0.40-0.72)	<183 pg/ml	70	53
Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа инт (iPINP)	0.794 (0.64-0.90)	≤57 ng/ml	80	75
Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа общ (PINP)	0.719 (0.56-0.85)	<124 ng/ml	80	68
кЩФ	0.824 (0.67-0.93)	<21 pg/L	89	77
ЩФ	0.753 (0.60-0.87)	<88IU/L	91	63
С-концевой телопептид (СТХ)	0.766 (0.61-0.88)	≤0.84 ng/ml	60	84
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP5b)	0.799 (0.64-0.91)	≤4.6 U/L	89	71
КТ денситометрия высокого разрешения лучевой кости				
Общая объемная минеральная плотность кости (Total vBMD)	0.811 (0.65-0.92)	>-1.0	100	59
Соотношение кортикального объема к общему (Cortical BV/TV)	0.802 (0.64-0.92)	>-0.2	89	63
Комбинированные переменные				
кЩФ и radius total vBMD 2 score	0.797 (0.62-0.92)		100	58

Hip fracture incidence increases with progressive CKD. As patients age in the general population, there is a higher incidence of hip fracture.



Sharon M. Moe, and Thomas L. Nickolas CJASN
2016;11:1929-1931

Факторы, влияющие на риск переломов

CREDENCE trial, 4397 пациентов с СД 2 типа, канаглифлозин (1311 с СЛФ ниже 45 мл/мин/1,73 м²), длительность наблюдения 2,35 года

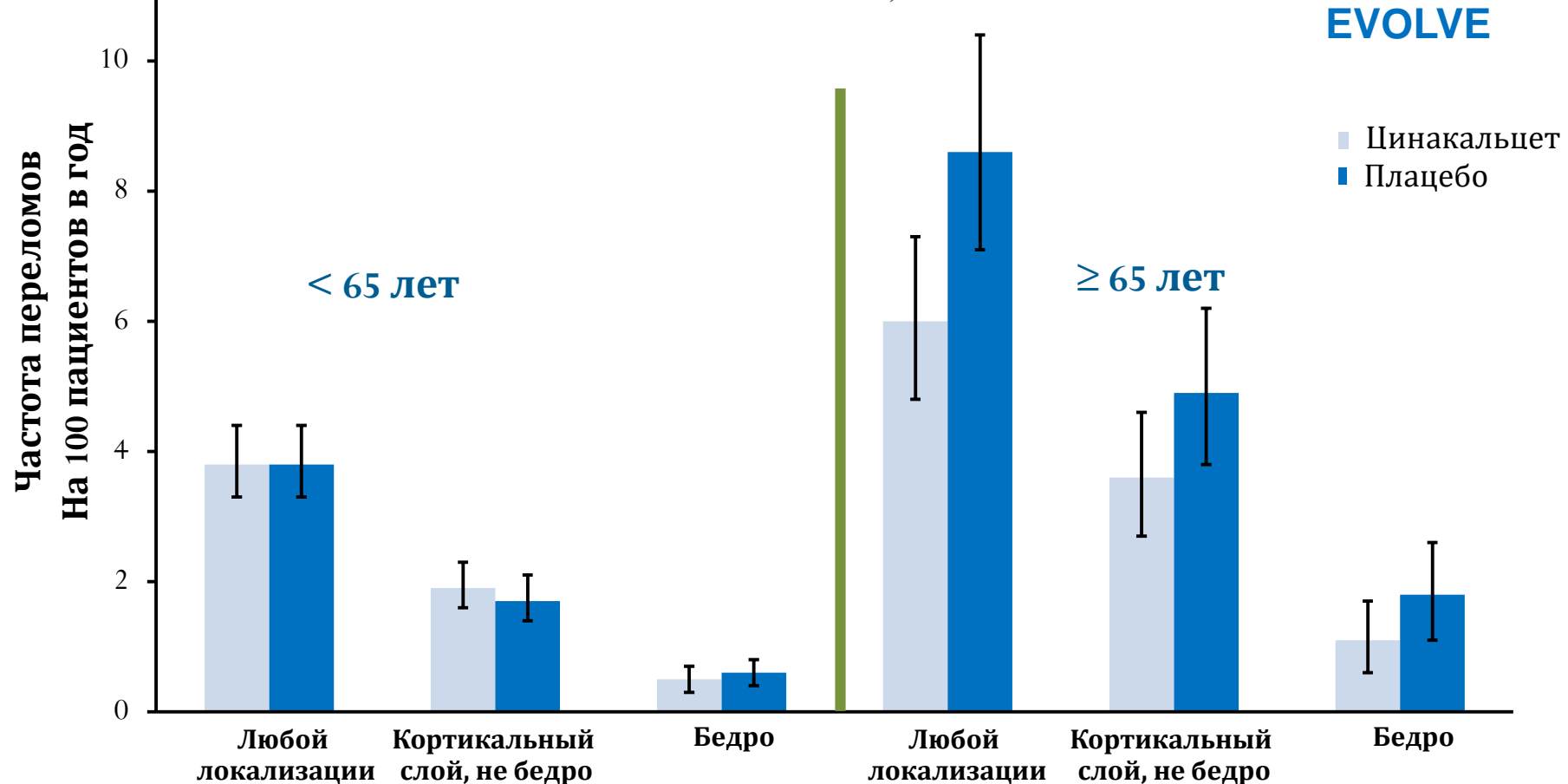
159 переломов у 135 пациентов

Множественный регрессионный анализ, факторы риска развития переломов

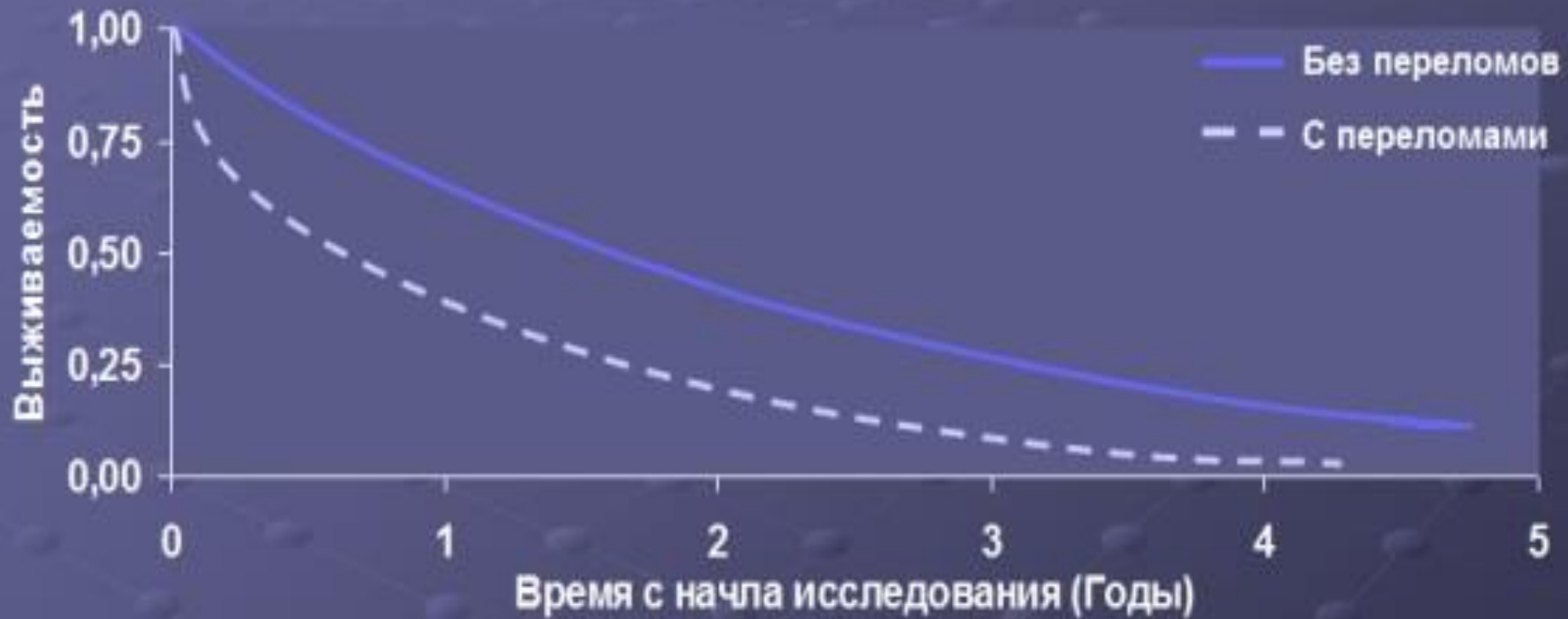
Переменные	КР	95% ДИ	P
<i>Пол (женский)</i>	2,35	1.63-3.38	<0,001
<i>Переломы в анамнезе</i>	2,25	1.56-3.24	<0,001
<i>СС заболевания в анамнезе</i>	1,60	1.1-2.33	0,015
<i>Возраст (лет)</i>	1,03	1.01-1.06	0,001
Отношение альбумина к креатинину мг/г	1,00	1.00-1.00	0,863
СКФ (мл/мин/1.73 м ²)	0,99	0.97-1.01	0,238
Mg (мг/дл)	0,67	0.34-1.30	0,234
P (мг/дл)	1,04	0.76-1.42	0,822
<i>Ca (мг/дл)</i>	0,72	0.52-1.00	0,051
Vi (мЭкв/л)	1,01	0.95-1.07	0,767
ЩФ (МЕ/л)	1,00	1.00-1.01	0,195
Na (ммоль/л)	1,02	0.97-1.09	0,434
Ураты (мг/дл)	1,07	0.96-1.19	0,246

Нескорректированный анализ частоты переломов костей в зависимости от локализации, возраста и группы терапии

У пациентов ≥ 65 лет частота клинически значимых переломов костей составляла 8,6 (95% ДИ: 7,1-10,4) – в группе плацебо, и 6,0 (95% ДИ: 4,8-7,3) – в группе цинакальцета ($P < 0,01$).



Переломы были более распространены в не бедренном кортикальном слое, по сравнению с бедренными, и чаще встречались у пациентов 65 лет и старше. Столбцы соответствуют среднему \pm SD.



7,636 - с переломами
22,896 - без переломов

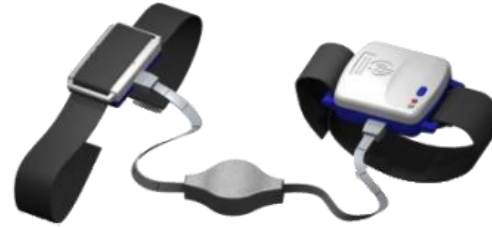
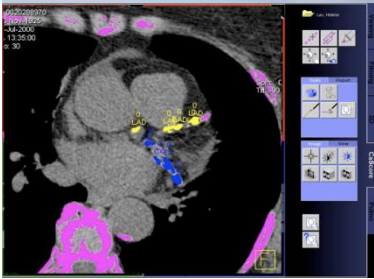
USRDS 01.05.95-21.12.00

Возрастание риска смерти в 1.5 раза

Кальцификация сосудов

Биомаркеры при оценке сосудистой кальцификации

МСКТ, ЭЛКТ



Скорость пульсовой волны

Боковой снимок брюшного отдела аорты

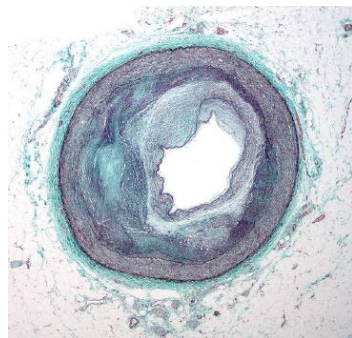
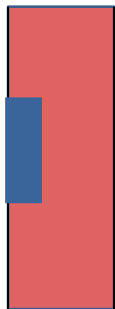


Общий балл по Саурпила

Счет кальция коронарных артерий

- По Агатстон*
- Волюметрический*

Основные варианты сосудистой кальцификации



Кальциноз интимы

Морфологический вариант Атеросклероз

Факторы

Нарушение проницаемости сосудистой стенки, Гиперлипидемия, воспаление...

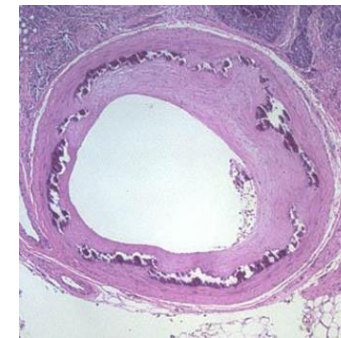
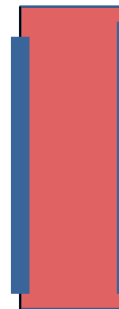
Заболевания, состояния

ИБС

Последствия

Окклюзия сосуда,

ОИМ, ОНМК



Медиакальциноз

Артериосклероз (Монкеберга и гиалиноз)

соотношение пролиферативных и антипролиферативных факторов, гемодинамические, метаболические (фосфаты)

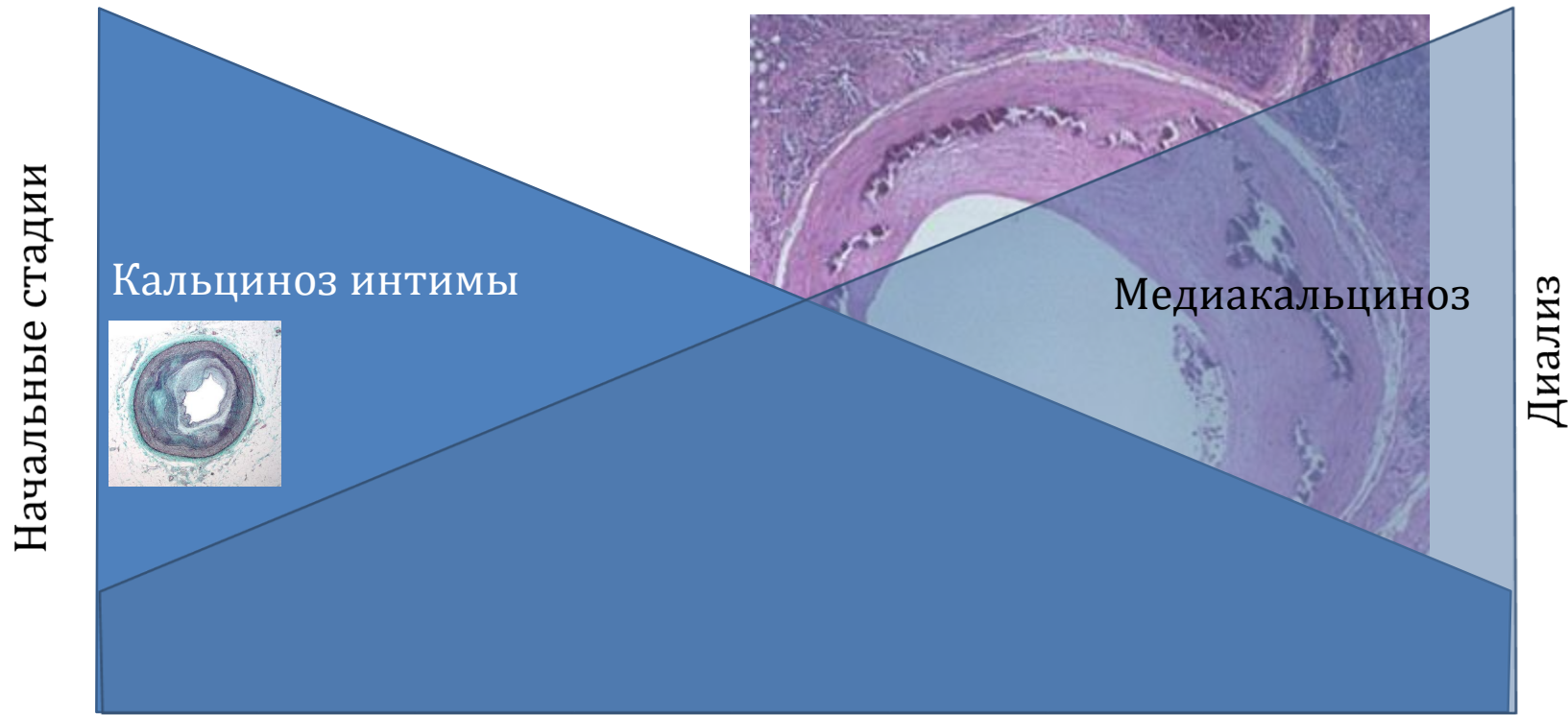
Возрастные изменения, гипертензия, диабет, ХБП

Неокклюзивное снижение эластичности, повышение пульсового давления, снижение общего коронарного кровотока, ГЛЖ,

НК, нарушения ритма, внезапная смерть

Соотношение разных видов кальцификации в зависимости от стадии ХБП (относительное представление)

Абсолютная частота атеросклеротического поражения при ХБП возрастает при гораздо более выраженном нарастании частоты артериолосклероза



Кальциноз коронарных артерий (ККА) тесно связан с кальцинозом брюшной аорты (КБА) в общей популяции

муж:жен. 127:69; ср. возраст 65.9±10.5 лет

метод исследования ЭЛКТ по Агатстону

Корреляции между кальцификацией коронарных артерий и аорты

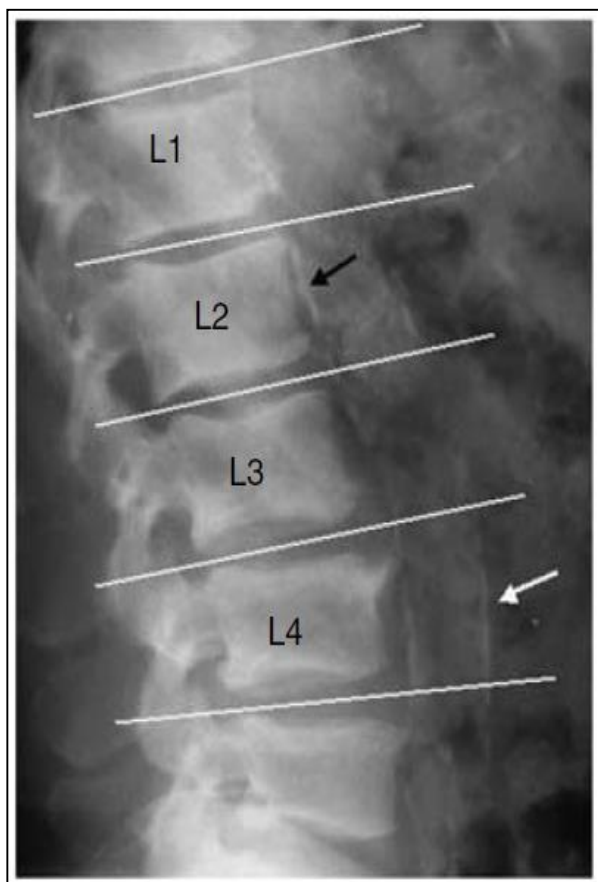
	ККА	Восходящая	Дуга	Нисходящая	Брюшная
Муж					
ККА	1	0,343	0,437	0,514	0,452
Восходящая	0,343	1,000	0,338	0,288	0,313
Дуга	0,437	0	1	0,645	0,489
Нисходящая	0,514	0,288	0,645	1	0,522
Брюшная	0,452	0,313	0,489	0,522	1
Жен					
ККА	1	0,537	0,462	0,432	0,513
Восходящая	0,537	1,000	0,354	0,382	0,409
Дуга	0,462	0	1	0,750	0,786
Нисходящая	0,432	0,382	0,750	1	0,647
Брюшная	0,513	0,409	0,786	0,647	1

$p < 0.001$ для всех корреляций, ККА - кальциноз коронарных артерий

Пошаговая линейная регрессия. Факторы, определяющие кальцификацию коронарных артерий (ККА)

Зависимая переменная	Общ r^2	независимые переменные	Част r^2	Коэф стандартизации	P
ККА	0,495	Брюшная аорта	0,363	0,348	0,001
		Груд нисх аорта	0,094	0,388	< 0.001
		Мужской пол	0,038	0,216	0,016

Оценка КБА по методу Каурри́ла



0 баллов – отсутствие депозитов кальция на уровне позвонка

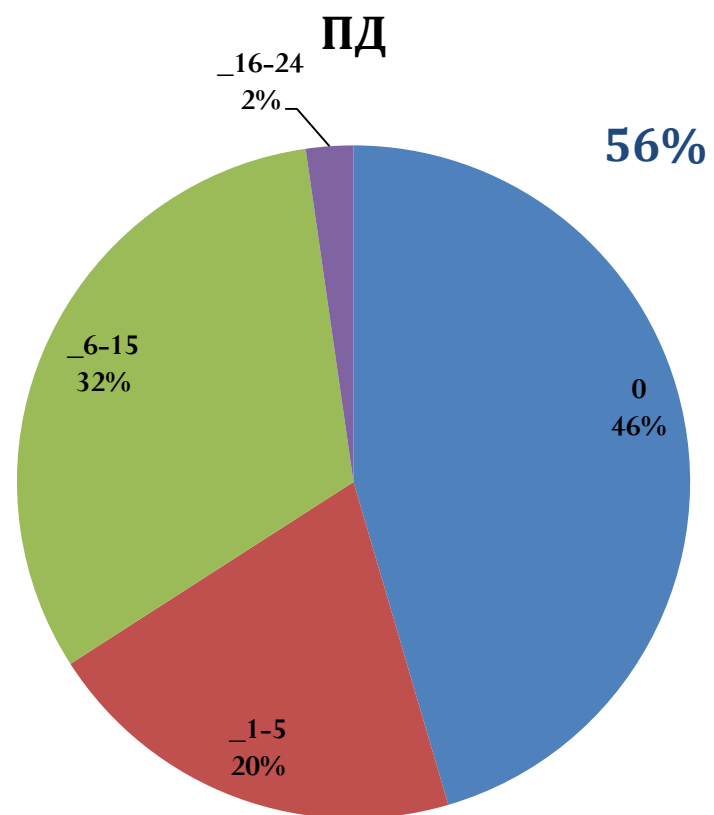
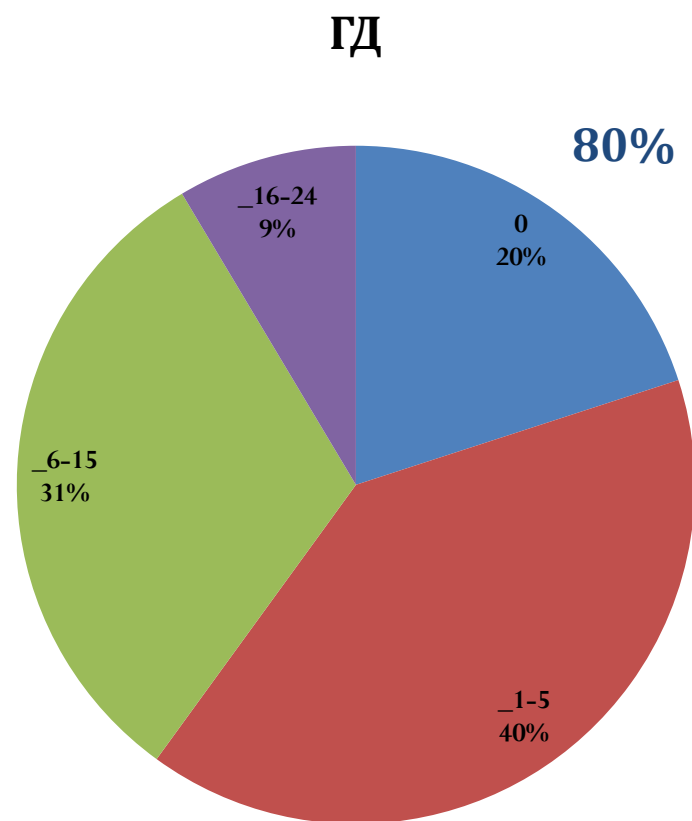
1 балл – единичные кальцификаты, занимающие не более 1/3 длины участка аорты

2 балла – кальцификация 1/3-2/3 длины участка аорты

3 балла - кальцификация более 2/3 длины участка аорты

Уровень	Поражение сегмента (0-1)	Балл за сегмент		Общий балл (0-6)
		Задняя стенка (0-3)	Передняя стенка (0-3)	
L1				
L2				
L3				
L4				
ВСЕГО				
Максимум	4	12	12	24

Встречаемость КБА на диализе

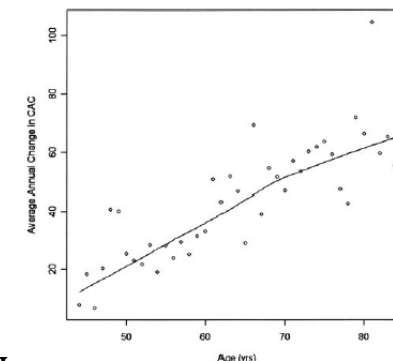


Скорость прогрессирования сосудистой кальцификации в общей популяции, без симптомов заболеваний ССС (MESA-Study)

6814 участников возр. 45-84 года

ККА по Агатсону 1,6-3,2 года

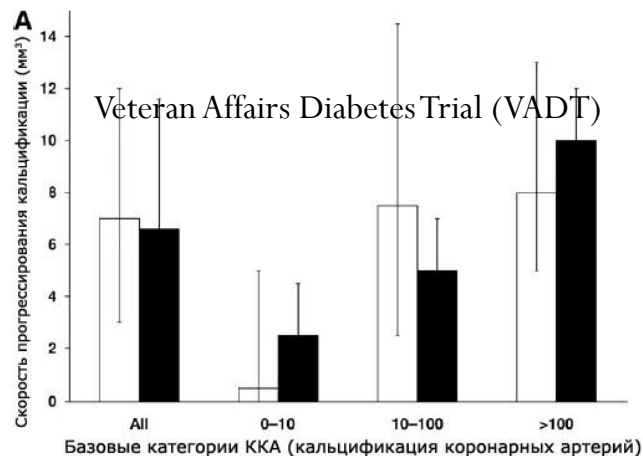
Скорость прогрессирования линейно зависит от **возраста** с одинаковыми трендами для мужчин и женщин



Значимые факторы, связанные как с **1)выявлением сосудистой кальцификации**, так и со **2)скоростью ее прогрессирования**:

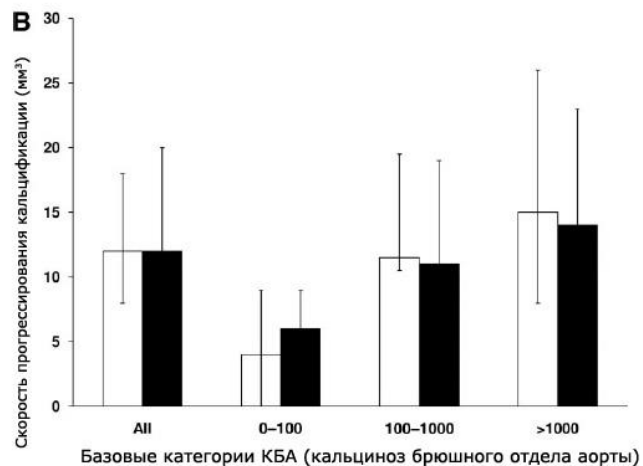
- **Возраст**,
- мужской пол,
- европеоидная раса
- стандартные факторы риска ИБС
(артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия, курение, СРБ)

Скорость прогрессирования сосудистой кальцификации при метаболическом заболевании с артериолосклерозом (СД)



СД 2 тип, 197 -ККА, 189 - КБА, возр. 61±9
ЭЛКТ

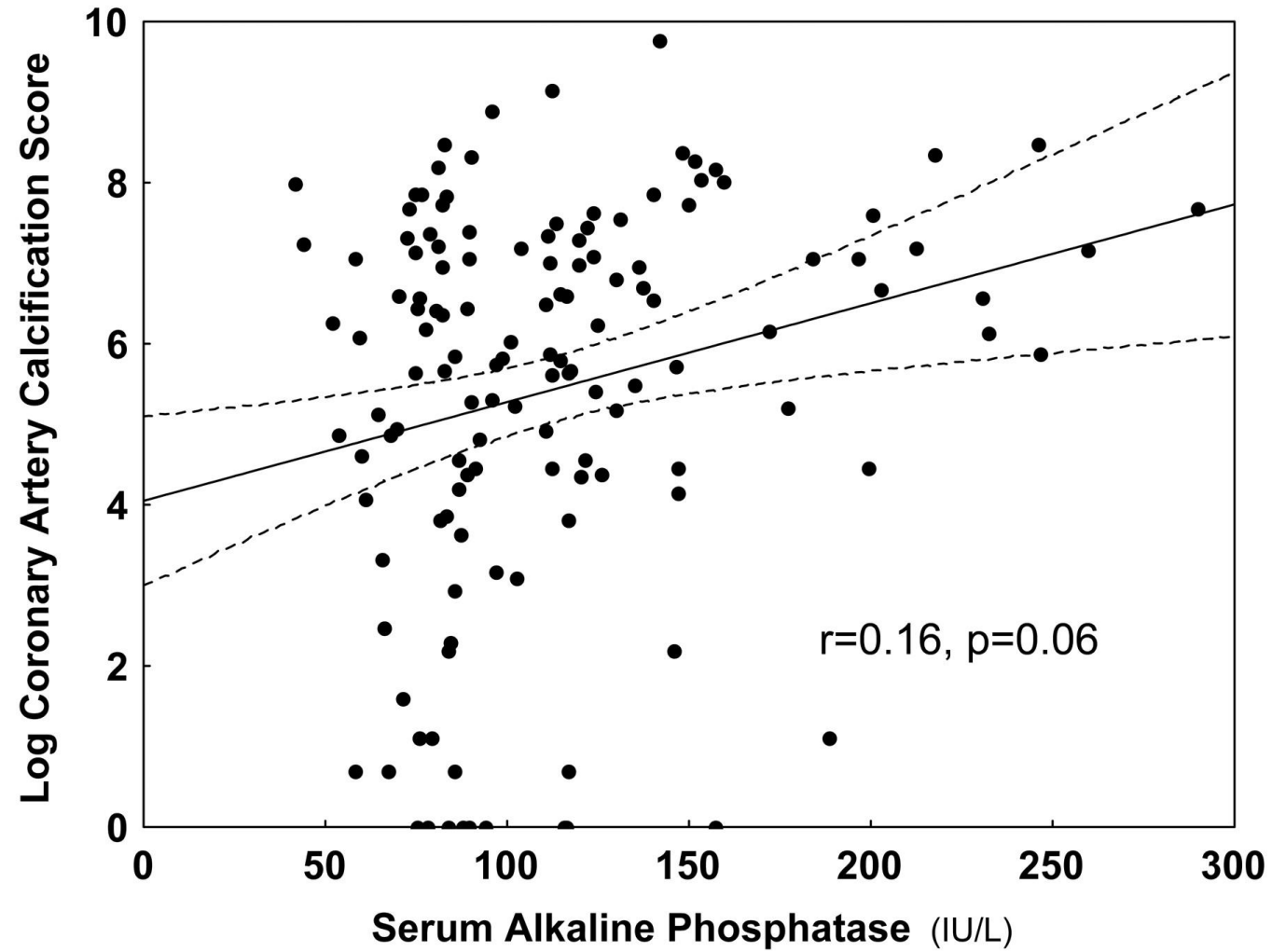
При отсутствии кальцификации при первичном исследовании, в повторных она так же не обнаруживалась или была минимальна (стат. не значимо)



Основные факторы, предсказывающие прогрессирование кальцификации:

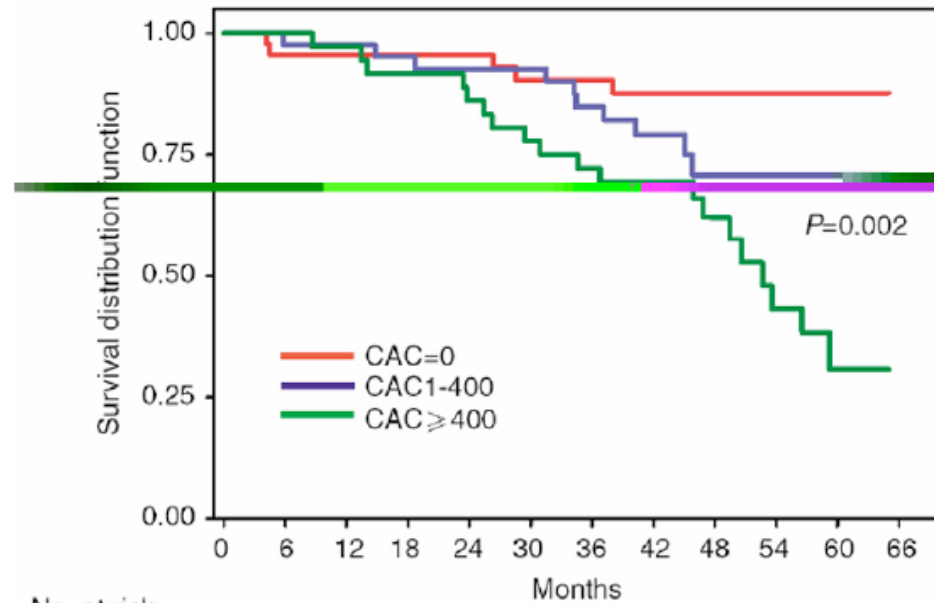
- **Исходный уровень кальцификации**
- Уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2
- Соотношение альбумин/креатинин мочи

Scatter plots, regression line, and 95% confidence intervals, reflecting the correlation between serum alkaline phosphatase (AlkPhos) and logarithm of coronary artery calcification score (CACs)



Ronney Shantouf et al. CJASN 2009;4:1106-1114

Кальциноз коронарных артерий на диализе является предиктором выживаемости

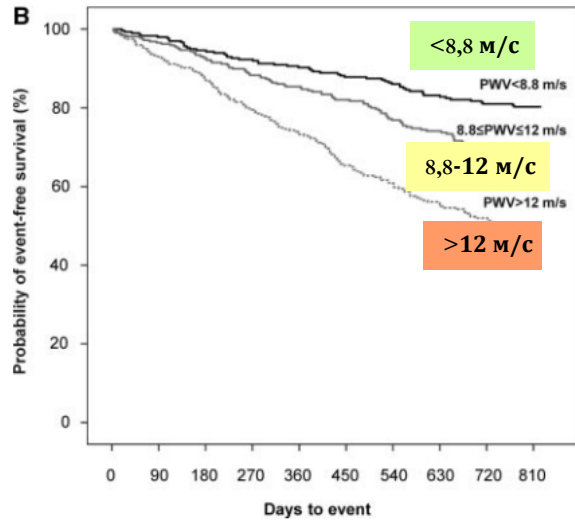


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
CCS = 0	46	42	42	39	34	18	4					
CCS < 400	42	41	40	36	32	14	1					
CCS ≥ 400	39	37	35	31	26	15	4					

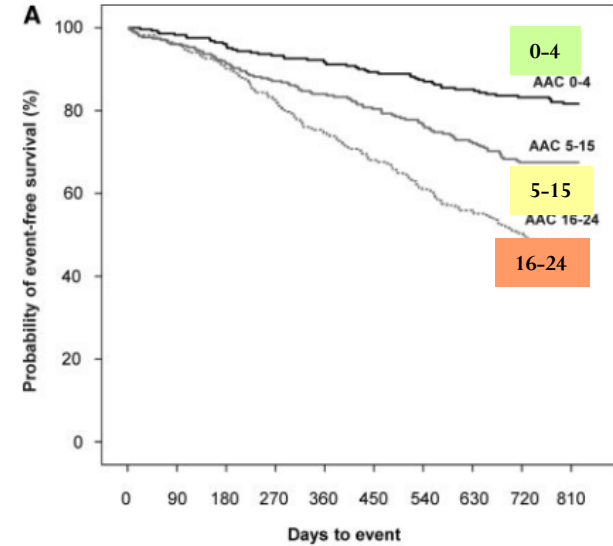
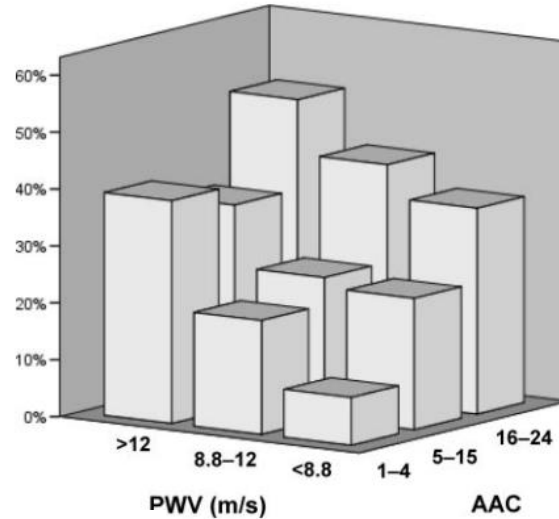
Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.

У диализных пациентов общий счет КБА по Каурри́ла и скорость проведения пульсовой волны независимо связаны с сердечно-сосудистыми исходами

Исходы кальцификации у пациентов с ХБП



1084 пациента на диализе **CORD-Study**



Скорость проведения пульсовой волны (PWV)

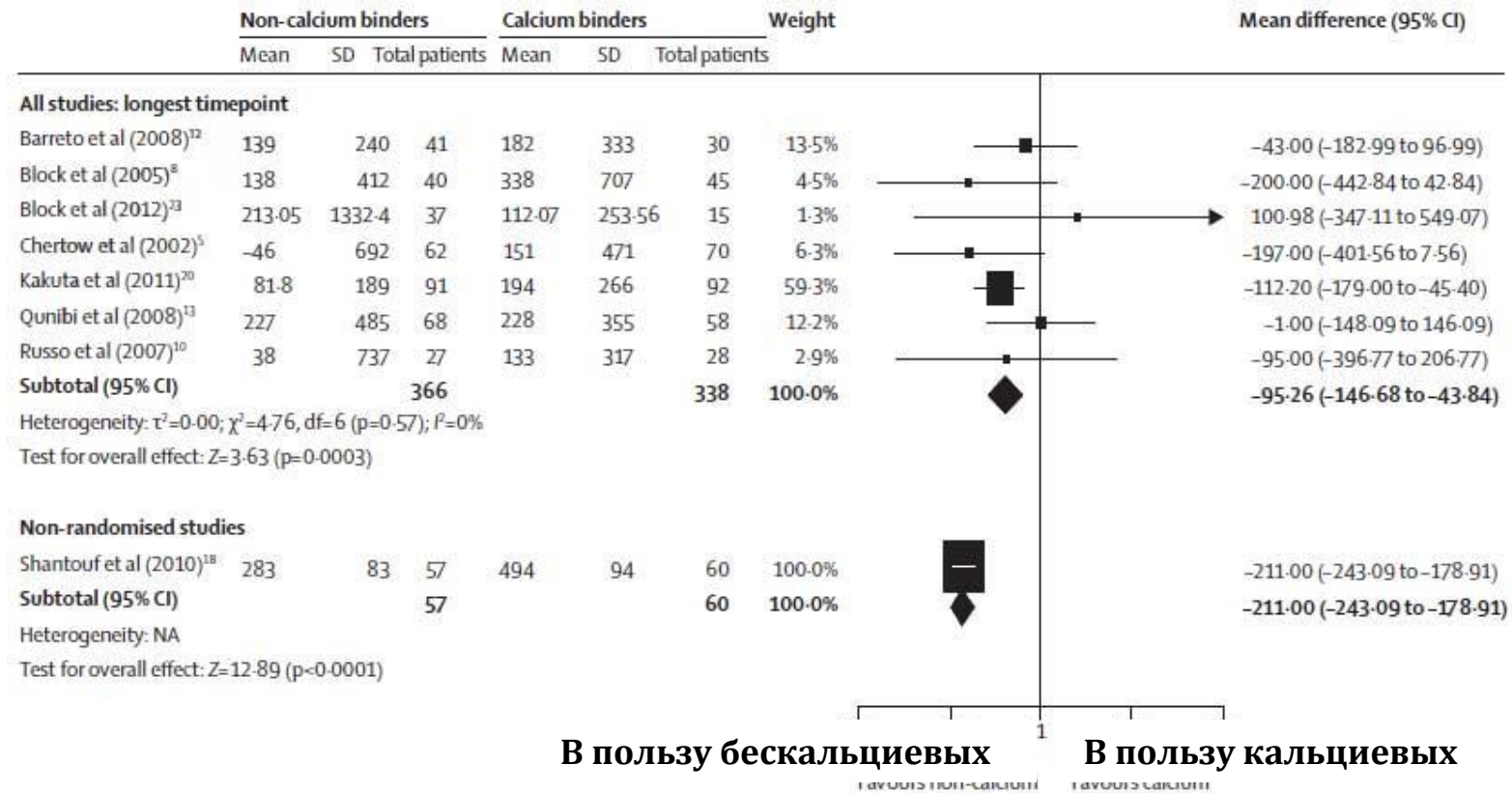
Кальцификация брюшной аорты

Влияние на выбор терапии значений биомаркеров сосудистой кальцификации

- При наличии сосудистой кальцификации предпочтителен прием бескальциевых ФСП, подавление активности ПТГ применением кальцимиметиков или комбинации кальцимиметиков с препаратами витамина D
- У пациентов с отсутствием кальцификации риск ее развития минимален, в том числе при применении препаратов, повышающих значения кальция (кальцитриол, кальциевые ФСП)

Использование бескальциевых ФСП приводит к замедлению скорости прогрессирования сосудистой кальцификации в сравнении кальцийсодержащими

7 РКИ

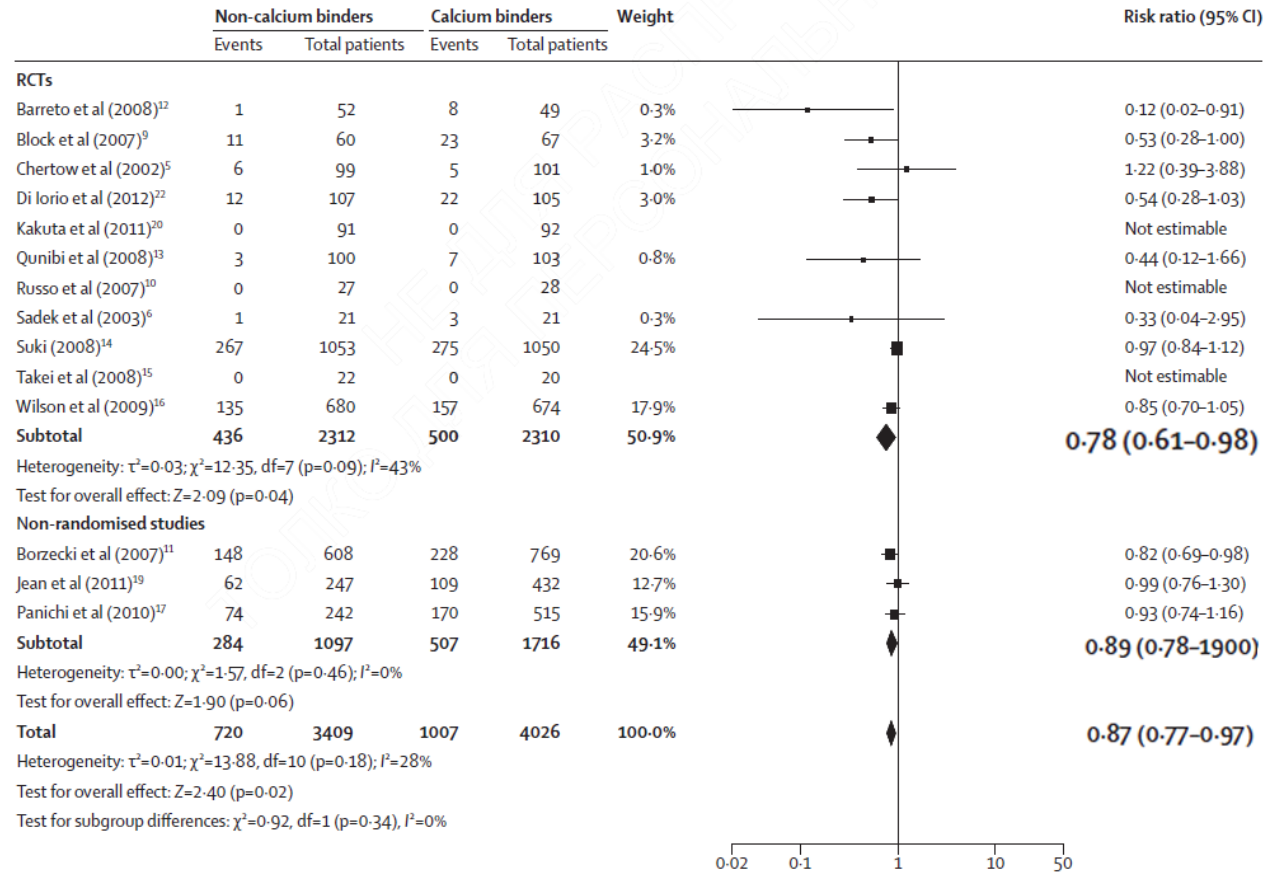


Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Jamal SA et al. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1268-77

Улучшение выживаемости при терапии ФСП преимущественно определяется бескальциевыми ФСП

Общая смертность для каждого типа ФСП

11 РКИ

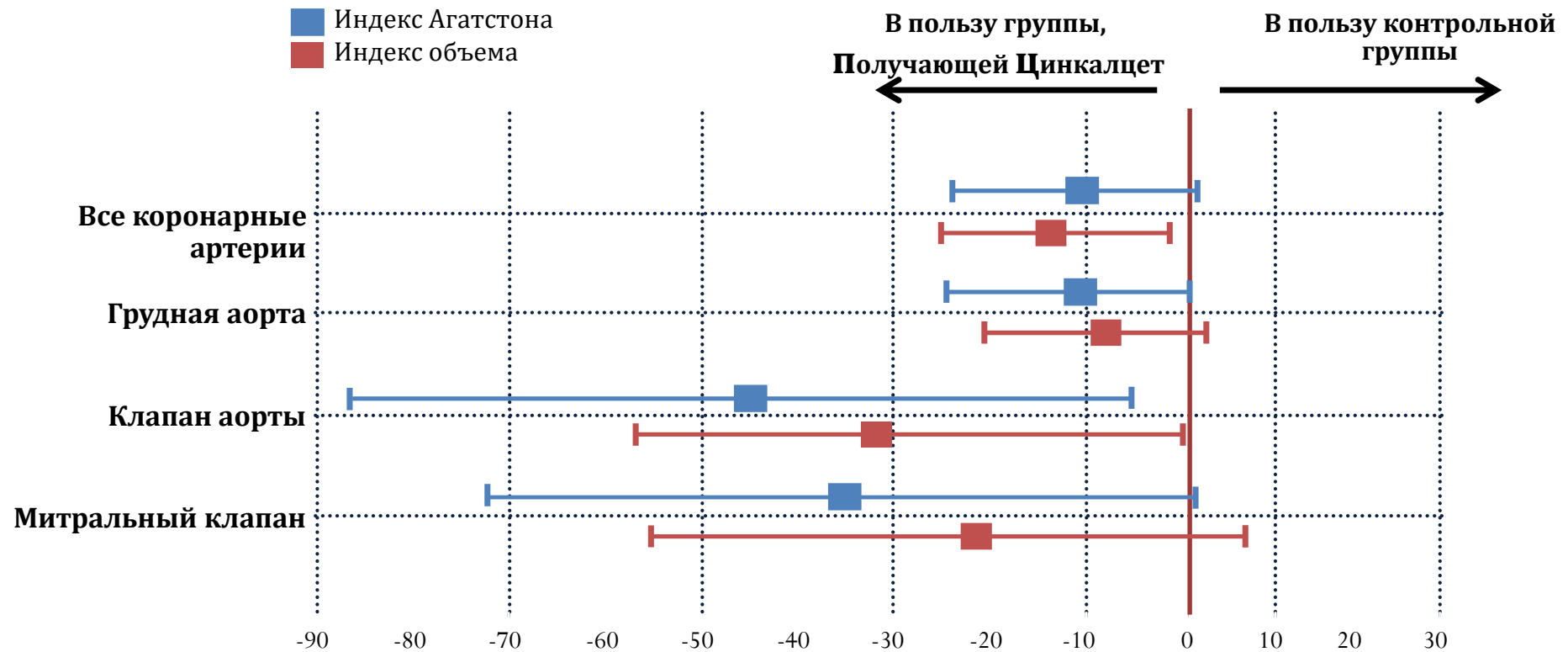


22%

В пользу бескальциевых

В пользу кальциевых

Влияние кальцимиметиков на кальцификацию в исследовании ADVANCE:



Скорректированное по группам медианное различие между схемами лечения 95% ДИ (% изменения кальцификации)

Основным конечным показателем был индекс общей кальцификации коронарных артерий (метод Агатстона). Различие между группами было статистически незначимым.

Основные и дополнительные конечные показатели определены на основании метода Агатстона. Индекс объема являлся частью дополнительной анализируемой группы. Данные преобразованы логарифмически.

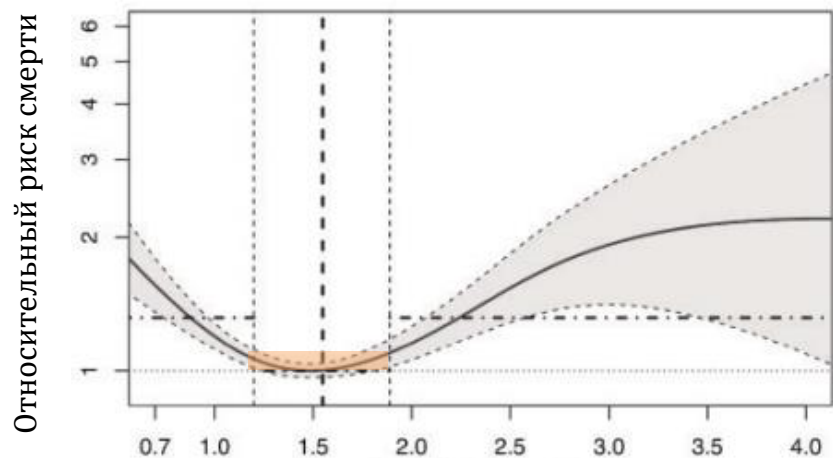
По материалам: Raggi P, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327-1339.

Значения лабораторных показателей

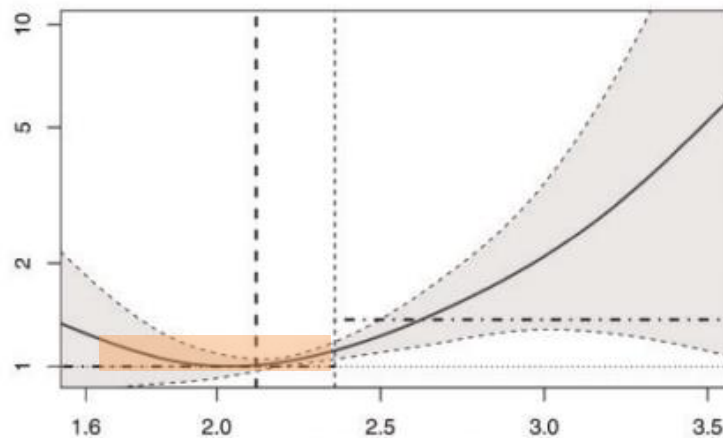
Определение зон минимального риска в эпидемиологических исследованиях

Кривые относительного риска смерти от всех причин в регрессионных моделях Кокса с зависящими от времени предикторами в исследовании ARO (n=8817 первичных пациентов, 2007-2009, длительность наблюдения -3 года) реанализ

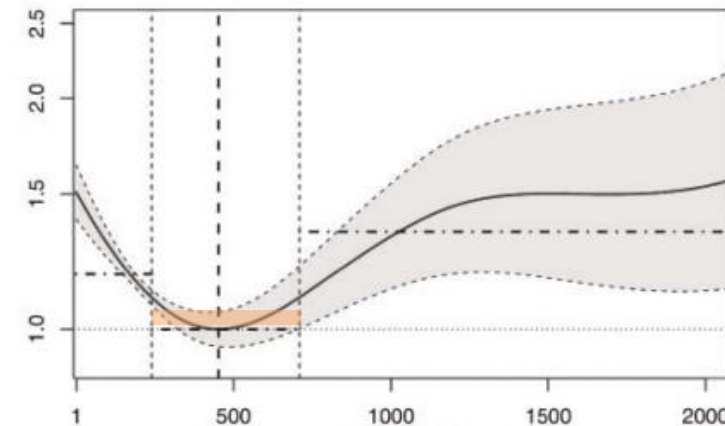
Зоны минимального риска – коэффициент риска $\leq 1,1$ (10%)



Фосфаты, ммоль/л



Кальций, ммоль/л



иПТГ, пг/мл

Оптимальные значений лабораторных маркеров МХН-ХБП

Российские национальные рекомендации

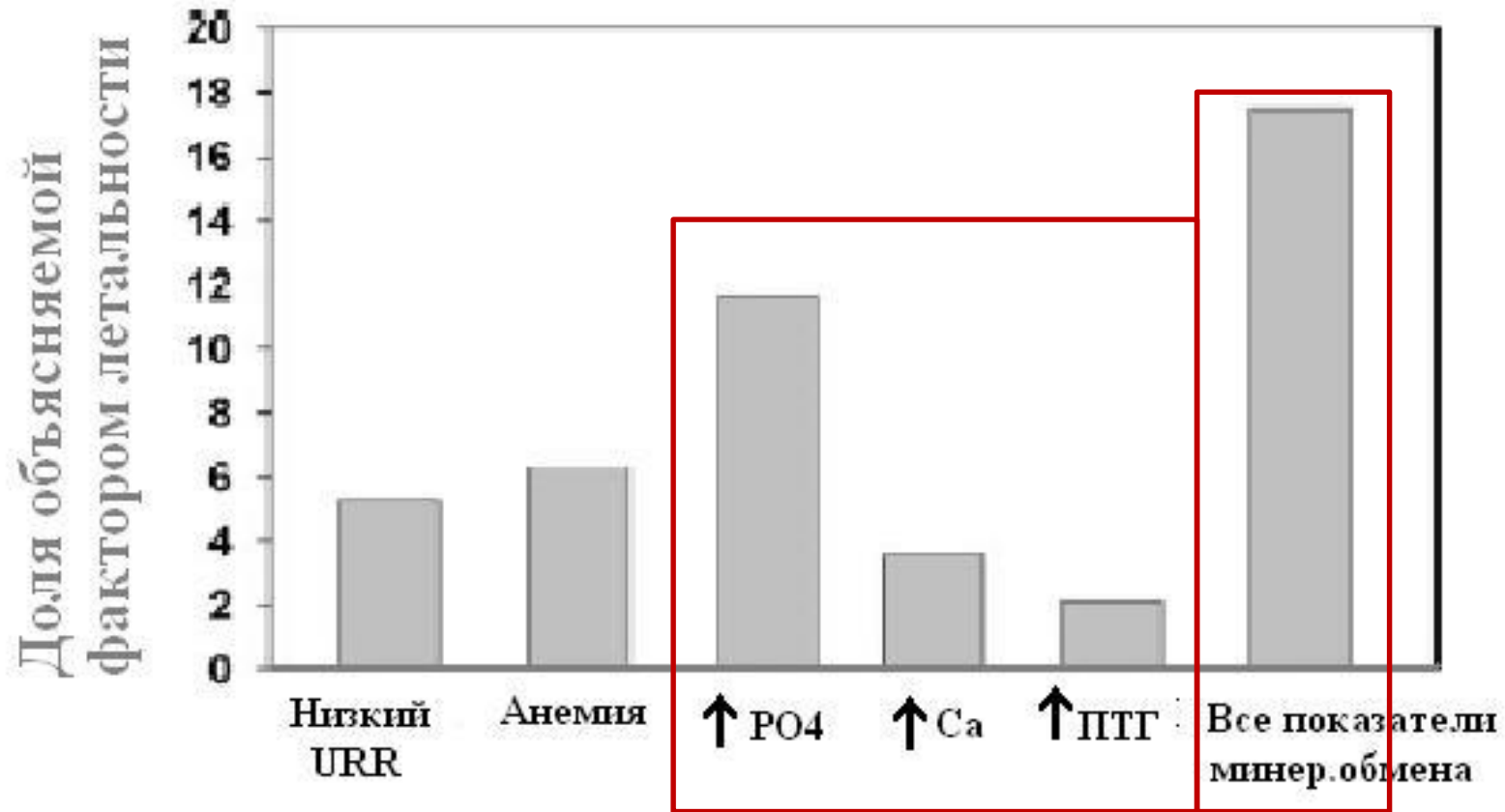
Показатель	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м ²)			
	59-30	29-15	<15	Диализ
	3	4	5	50
Фосфаты	0,87-1,49 ммоль/л			
	2,5-4,6 мг/дл			
Кальций общий (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л			
	8,4-10,0 мг/дл			
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л			
	4,4-5,2 мг/дл			
Интактный Пхратиреоидный гормон (иПТГ)	3,85-7,7 нмоль/л	7,7-12,1 нмоль/л	12,1-16,5 нмоль/л	16,5-33,0 нмоль/л
	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	М 53-128 Ед/л			
	Ж 42-98 Ед/л			
Костная щелочная фосфатаза (кЩФ)	М ≤20 мкг/л			
	Ж1 ≤14 мкг/л			
	Ж2 ≤22 мкг/л			

Международные рекомендации и данные некоторых крупных клинических исследований

	KDOQI	KDIGO		COSMOS	AROI
P	1,13-1,77	0,8-1,45		1,16-1,68	1,2-1,89
Ca	2,1-2,37	2,15-2,5		1,97-2,37	1,5-2,36
ПТГ	150-300	150-675		168-674	239-710

При ХБП 5Д - для иПТГ оптимально 150-300 пг/мл, допустимо – **130-600 пг/мл**

Приоритеты целей коррекции отдаленных осложнений ХБП



n = 39 530 пациентов

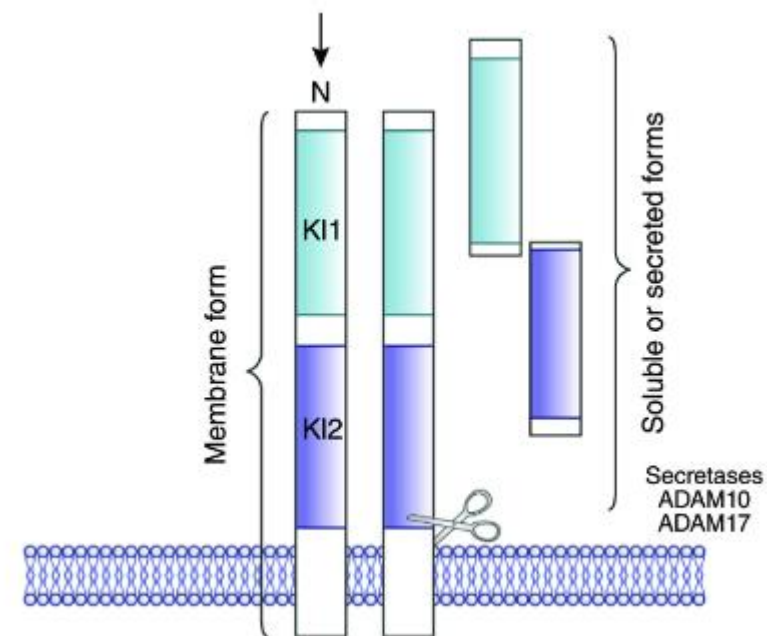
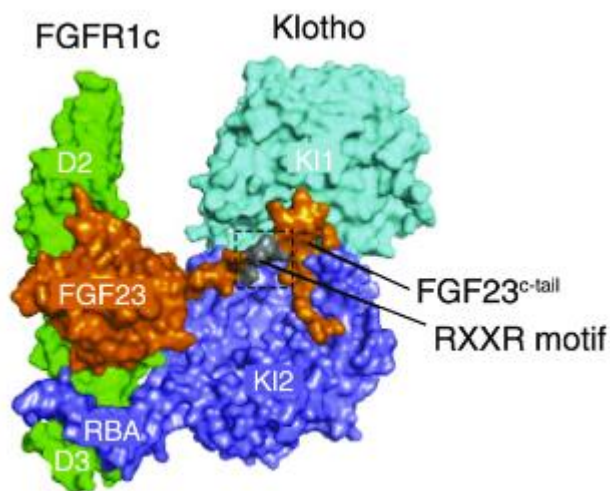
Изменение риска смерти при смещении значений показателей МКН-ХБП относительно зоны минимального риска в реанализе ARO-II

С М Е Щ Е Н И Е К А Т Е Г О Р И Й ч е р е з 3 г о д а

И С Х О Д Н Ы Е К А Т Е Г О Р И Й

Категория риска через 3-6 мес после начала ГД	Смещение ниже зоны минимального риска		Смещение в зону минимального риска		Смещение выше зоны минимального риска	
	КР (95% ДИ)	P	КР (95% ДИ)	P	КР (95% ДИ)	P
Фосфаты (ммоль/л)						
ниже зоны мин риска (<1.20), n = 1750	1,00	-	0.78 (0.64-0.95)	0,015	0.99 (0.61-1.62)	0,977
в зоне мин риска (1.20-1.89), n = 5224	1.21 (1.09-1.37)	<0.001	1,00	-	1.37(1.16-1.61)	<0.001
выше зоны мин риска (>1.89), n = 1630	0.99 (0.69-1.41)	0,947	0.94 (0.72-1.21)	0,622	1,00	-
Кальций (ммоль/л)						
в зоне мин риска (1.50-2.36), n = 7223			1,00	-	1.38 (1.22-1.56)	<0.001
выше зоны мин риска(>2.36), n = 1330			0.74 (0.57-0.97)	0,030	1,00	-
иПТГ (пг/мл)						
ниже зоны мин риска (<239), n = 4511	1,00	-	0.80 (0.70-0.92)	0,001	1.04(0.66-1.65)	0,859
в зоне мин риска (239-710), n = 2595	1.19(1.01-1.41)	0,037	1,00	-	1.19(0.89-1.60)	0,232
выше зоны мин риска (>710), n = 345	0.79(0.26-1.77)	0,683	0.91 (0.47-1.77)	0,778	1,00	-

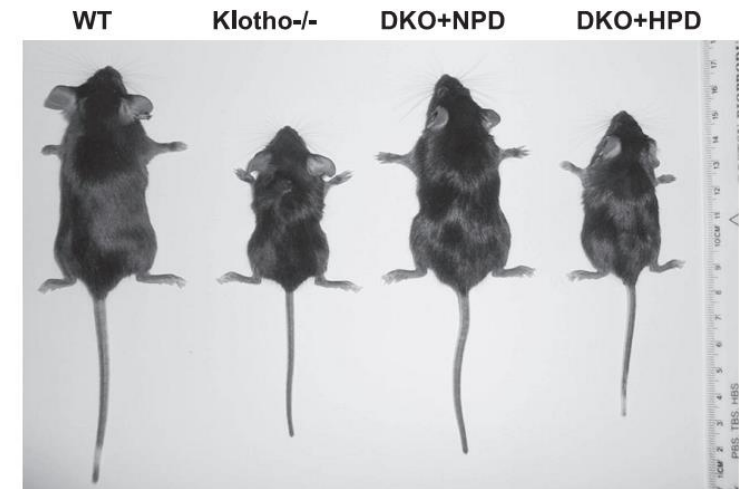
Альфа-Клото



- Klotho высоко экспрессируется:
 - в почках, преимущественно в дистальных и, в меньшей степени, в проксимальных канальцах,
 - мозг,
 - поджелудочная железа,
 - паращитовидные железы (1).
- Ген Klotho кодирует однопроходный трансмембранный белок 130 кДа, который состоит из двух внеклеточных доменов (K11 и K12), трансмембранного домена и короткого цитоплазматического хвоста. Является кофактором рецептора *FGFR1c*
- Внеклеточный домен трансмембранного Klotho расщепляется в примембранной области и между протеазами с образованием растворимых факторов K11 и K12, выделяемых в кровотоки и воздействующих на разные ткани организма

Культуры мышей с «выключенным» геном Клото

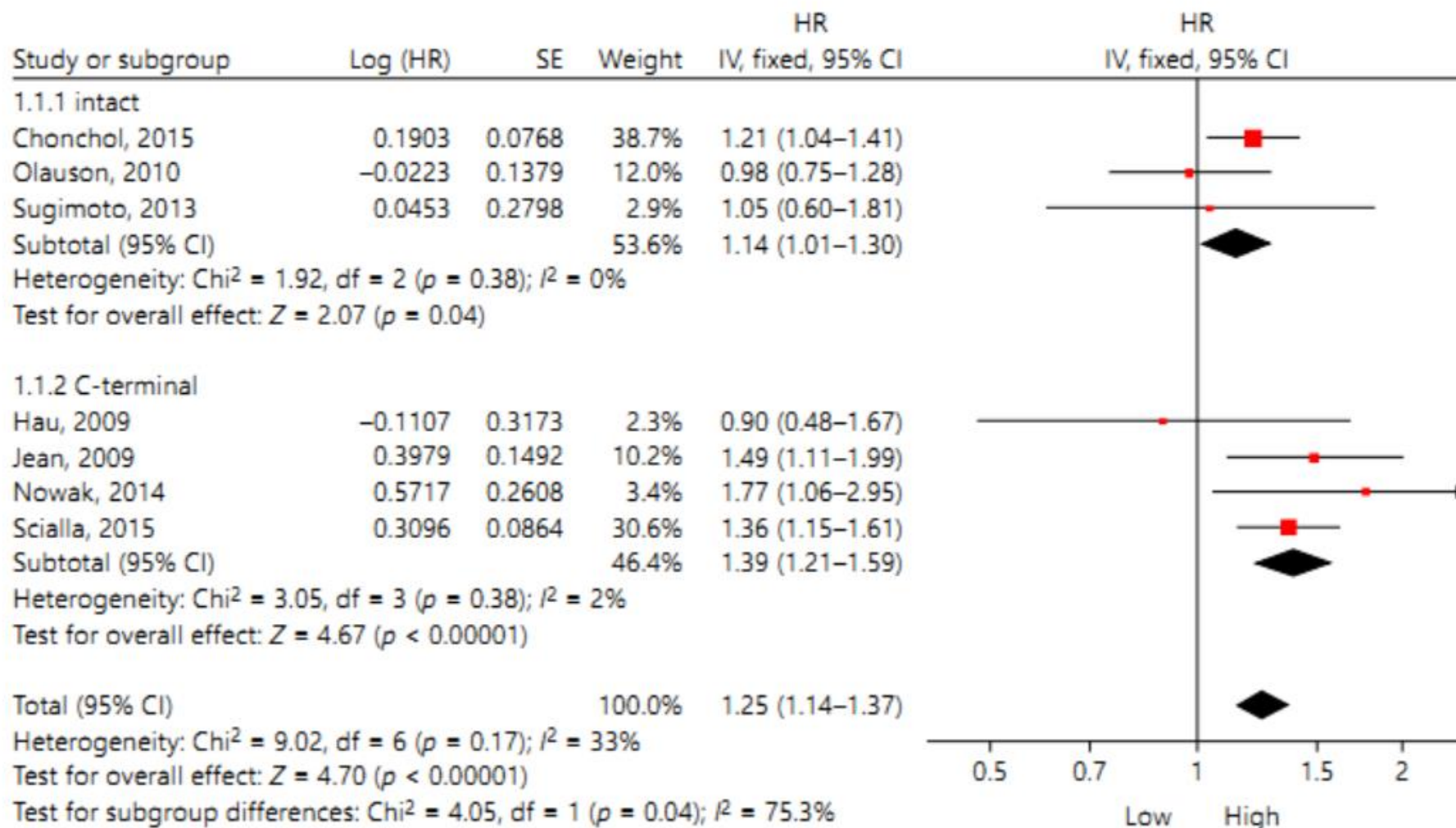
- Гипогонадизм
- Выраженные изменения сосудов с быстрым прогрессированием атеросклероза
- Гипертрофия миокарда
- Эмфизема легких
- Нарушение развития костей с выраженной остеопенией
- Выраженный кальциноз сосудов
- Ускоренное старение организма



FGF23 – стартовый фактор в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза

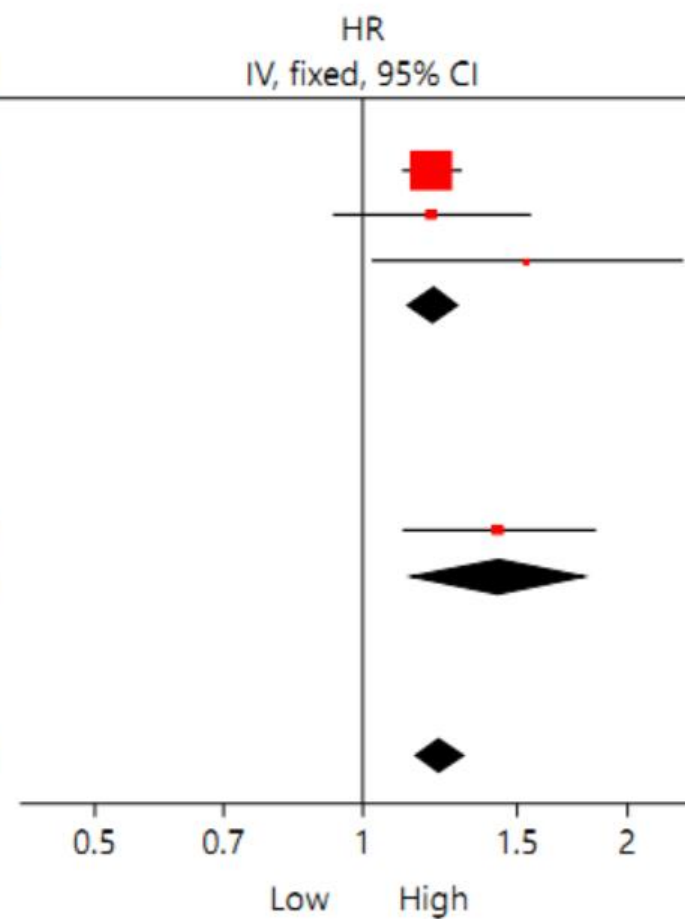
- ↑FGF23
 - Активизация выведения фосфатов оставшимися нефронами (уменьшение тубулярной реабсорбции)
 - Снижение образования кальцитриола (уменьшение активности α -гидроксилазы в почках)
- Повышение продукции ПТГ вследствие снижения стимуляции рецепторов витамина D паратиреоцитов (дополнительное повышение выведения фосфатов)
- Изменения концентрации фосфатов и кальция (дальнейшее повышение продукции ПТГ за счет снижения стимуляции CaSR паратиреоцитов и замедления разрушения ПТГ- и РНК)
- Прогрессирование гиперплазии ПЩЖ с развитием резистентности (уменьшение количества рецепторов к кальцию и витамину D)

Влияние FGF23 на общую смертность



















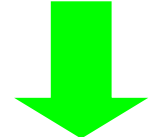


Влияние FGF23 на частоту СС событий

Study or subgroup	Log (HR)	SE	Weight	HR IV, fixed, 95% CI
1.1.1 intact				
Chonchol, 2015	0.1818	0.0374	82.9%	1.20 (1.11–1.29)
Holden, 2012	0.1818	0.1289	7.0%	1.20 (0.93–1.54)
Sugimoto, 2013	0.4298	0.2034	2.8%	1.54 (1.03–2.29)
Subtotal (95% CI)			92.7%	1.21 (1.13–1.30)
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.44$, $\text{df} = 2$ ($p = 0.49$); $I^2 = 0\%$				
Test for overall effect: $Z = 5.35$ ($p < 0.0001$)				
1.1.2 C-terminal				
Scialla, 2015	0.356	0.1262	7.3%	1.43 (1.11–1.83)
Subtotal (95% CI)			7.3%	1.43 (1.11–1.83)
Heterogeneity: not applicable				
Test for overall effect: $Z = 2.82$ ($p = 0.005$)				
Total (95% CI)			100.0%	1.22 (1.14–1.31)
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.06$, $\text{df} = 3$ ($p = 0.38$); $I^2 = 2\%$				
Test for overall effect: $Z = 5.91$ ($p < 0.00001$)				
Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1.62$, $\text{df} = 1$ ($p = 0.20$); $I^2 = 38.2\%$				



Диапазон возможностей медикаментозной терапии

Препараты	ПТГ	Ca	PO ₄	FGF-23
Кальцитриол / альфакальцидол				
«некальциемические» аналоги D Парикальцитол				
Ca-содержащие ФСП				
Не содержащие Ca ФСП Ренагель, Фосренол				
Кальцимитетики Мимпара				

Обобщая:

- Оптимальным вариантом диагностики остеоидистрофии является костная биопсия с оценкой гистоморфометрии по TMW которую нужно развивать
- Альтернативный вариант в отношении прогнозирования скорости костного обмена значения иПТГ и ЩФ, при этом:
 - иПТГ и ЩФ информативны в отношении высокообменной патологии для додиализных пациентов, только иПТГ - на диализе
 - ЩФ, но не иПТГ информативна в отношении низкообменных вариантов
 - Для предсказания низкообменной остеоидистрофии также могут использоваться показатели КТ денситометрии высокого разрешения : общая объемная минеральная плотность и соотношения кортикального и общего объемов
- Риск переломов не связан с данными лабораторных показателей и определяется: полом, возрастом и наличием в анамнезе переломов и сс заболеваний

Обобщая:

- Доступным и важным в отношении прогноза прогрессирования сосудистой кальцификации и исходов лечения является метод оценки по Saipilla, дающий почву для коррекции терапии для улучшения этих исходов (должен активней использоваться в клинической практике)
- Значения лабораторных показателей минерального обмена, маркеры обмена костной ткани и сосудистой кальцификации независимо влияют на исходы лечения и должны учитываться в программе лечения.