

# МКН на додиализных стадиях и риск прогрессирования ХБП

СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»  
Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ

Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Конакова И.Н.



# Вторичный гиперпаратиреоз на момент начала наблюдения в диализном отделении

- 97 пациентов, направленных ГНЦ на преддиализное наблюдение в отделение диализа Мариинской больницы, результаты первых анализов (Cr  $694 \pm 213$  ммоль/л, Ur  $24,2 \pm 7,2$  ммоль/л)
- Ca  $2,08 \pm 0,20$  ммоль/л; < 2,1 ммоль/л – 55%
- P  $1,81 \pm 0,5$  ммоль/л; >1,44 ммоль/л – 76%  
> 1,78 ммоль/л – 42%
- ПТГ 358 [157, 620] пг/мл >300 пг/мл – 58%  
>600 пг/мл – 31%  
>800 пг/мл – 14%

Показатели МКН-ХБП при попадании на преддиализное наблюдение в отделение диализа Мариинской больницы (2015-2018 гг)

Са  $2,08 \pm 0,20$  ммоль/л;

< 2,1 ммоль/л – **55%**

P  $1,81 \pm 0,5$  ммоль/л;

>1,44 ммоль/л – 76%

> 1,78 ммоль/л – **42%**

ПТГ 358 [157, 620] пг/мл

>300 пг/мл – **58%**

>600 пг/мл – **31%**

>800 пг/мл – 14%

Скрининг в популяции пациентов на ГД Северо-Западного региона РФ (2014-2015 гг.)

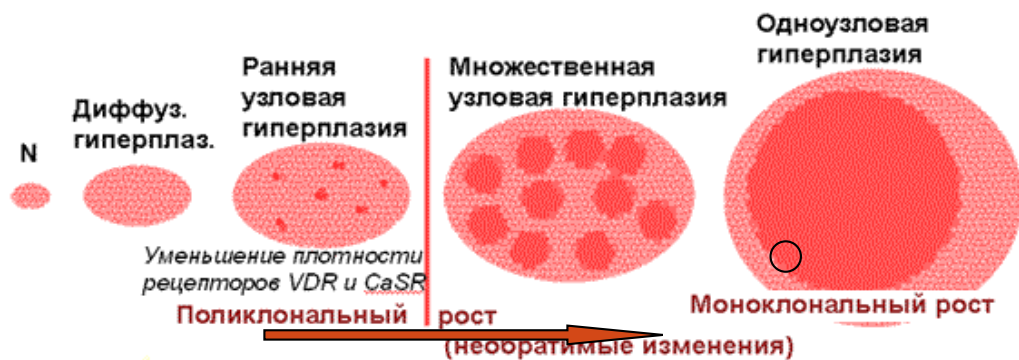
	В нашем исследовании	В мире , DOPPS, 2012г.
<b>ПТГ</b> - 408(160÷655) пг/мл		
Выше 300 пг/мл	<b>60,0%</b>	9,6 - 55,0%
Выше 600 пг/мл	<b>27,7%</b>	1,0 – 24,3%
<b>Кальций</b> - $2,19 \pm 0,24$ ммоль/л		
Ниже 2,1 ммоль/л	<b>32,4%</b>	11,5 - 25,4%
<b>Фосфор</b> - $1,77 \pm 0,69$ ммоль/л		
Выше 1,78 ммоль/л	42,7%	19,1 - 43,7%
<b>25(OH)D</b>		
Ниже 75 нмоль/л	<b>91,3%</b>	-

# Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХБП

- ↑FGF23
  - Активизация выведения фосфатов оставшимися нефронами (уменьшение тубулярной реабсорбции)
  - Снижение образования кальцитриола (уменьшение активности  $\alpha$ -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-иРНК)
- Прогрессирование гиперплазии ПЩЖ с развитием резистентности (уменьшение количества рецепторов к кальцию и витамину D)

# Пролиферативные изменения паращитовидных желез

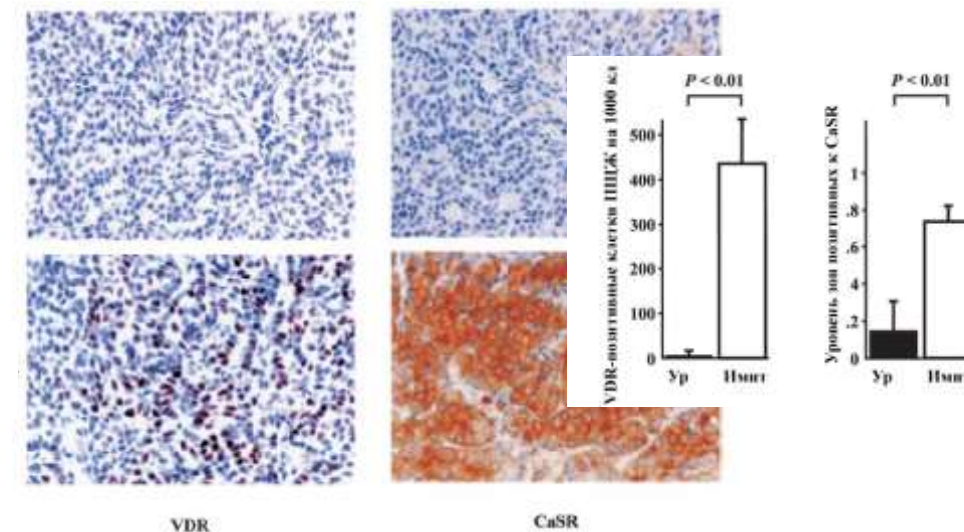
## 1) Прогрессирование паратиреоидной гиперплазии



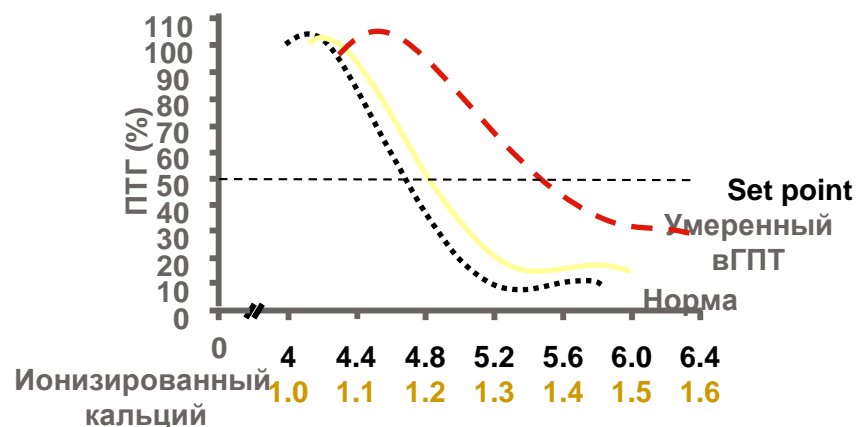
## 2) Снижение плотности рецепторов

Уремия

Без уремии



## 3) Снижение чувствительности в терапии



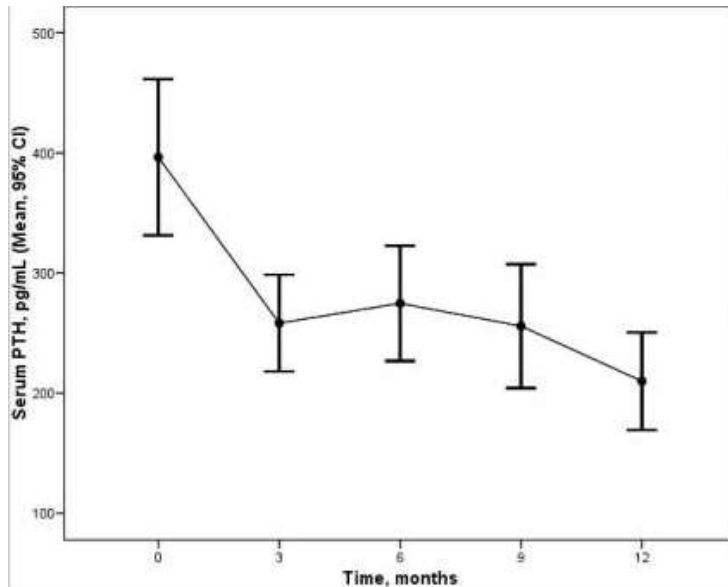
## Проблемы лечения МКН-ХБП на додиализном этапе

- Позднее выявление ХБП и, соответственно, позднее начало коррекции минеральных и костных нарушений (МКН)
- Ограниченные возможности профилактики
- Отсутствие однозначных представлений о времени начала и тактике активной терапии ВГПТ

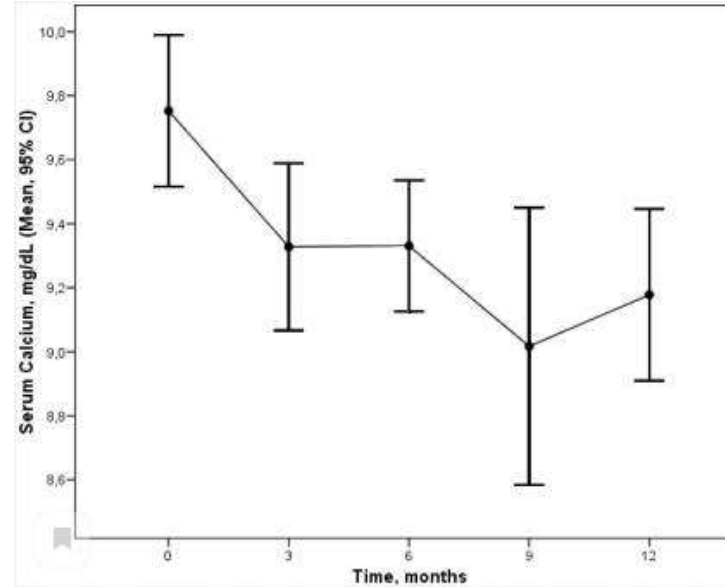
# Цинакалцет до начала диализной терапии

37 пациентов с ХБП 3-5 ст. off-label, 51% получали АРВД, доза цинакальцета  $170 \pm 86$  мг/нед

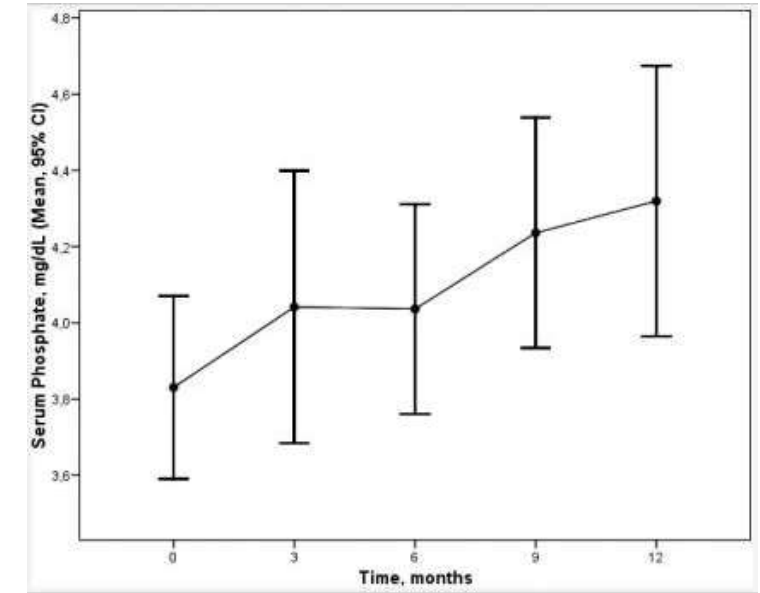
ПТГ



Ca



P



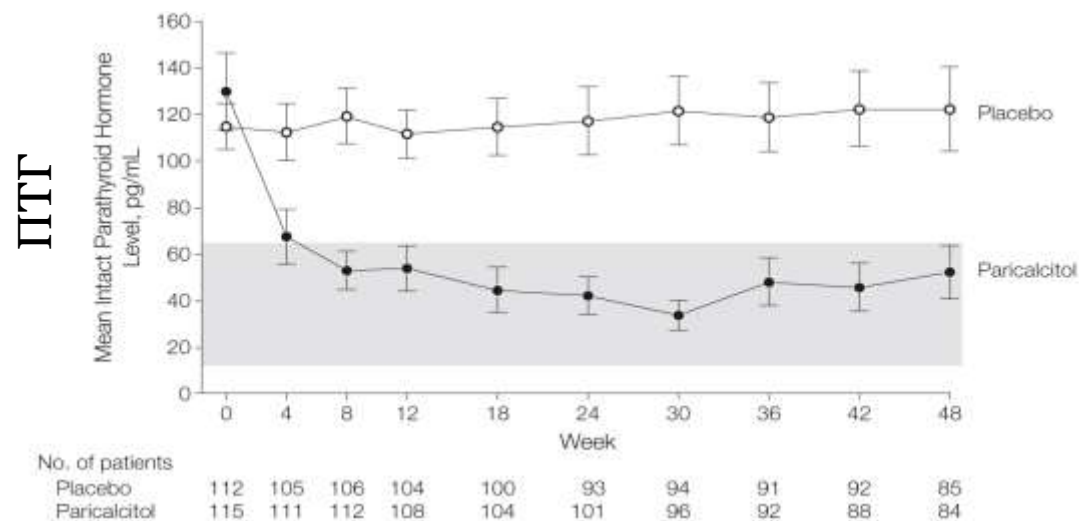
- Значимое снижение ПТГ (38%)
- Значимое нарастание уровня фосфатов (в среднем на 0,2 ммоль/л) - фосфатурии
- Снижение уровня кальция с тенденцией к гипокальциемии



# Парикальцитол для предотвращения ГЛЖ

## PRIMO

227 пациентов с ХБП (СКФ 15-60 мл/мин) и ГЛЖ,  
Парикальцитол 2 мкг/сут, 48 нед.

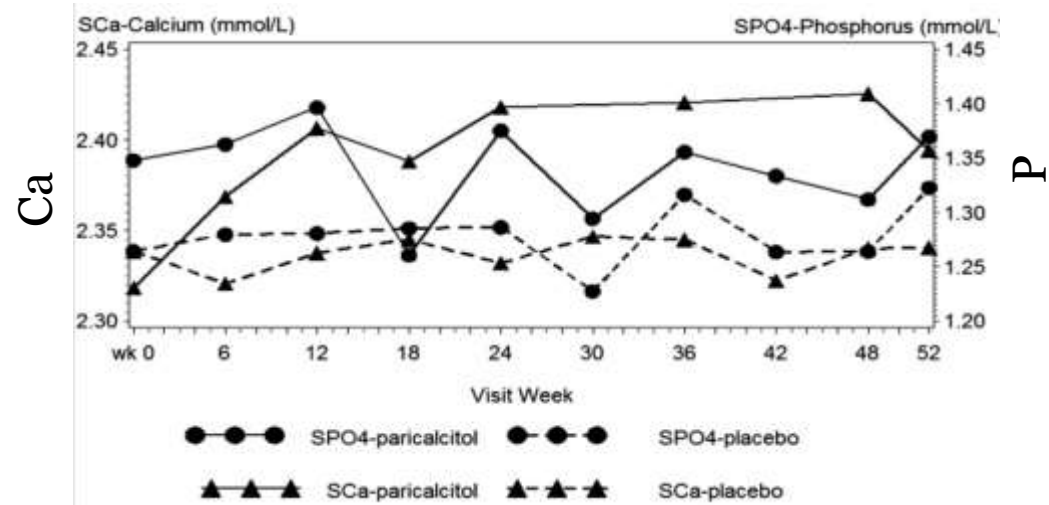


- ИММЖЛ  
(0.34 [-0.14 to 0.83] г/м(2) VS -0.07 [-0.55 to 0.42] г/м(2))
- Диастолическая дисфункция

Исследования PRIMO и OPERA продемонстрировали значимое повышение риска гиперкальциемии у пациентов, получающих терапию парикальцитолом в сравнении с плацебо при отсутствии положительного эффекта на суррогатные кардиологические исходы

## OPERA

60 пациентов с ХБП 3-5 ст. и ГЛЖ,  
Парикальцитол 1 мкг/сут, 52 нед.

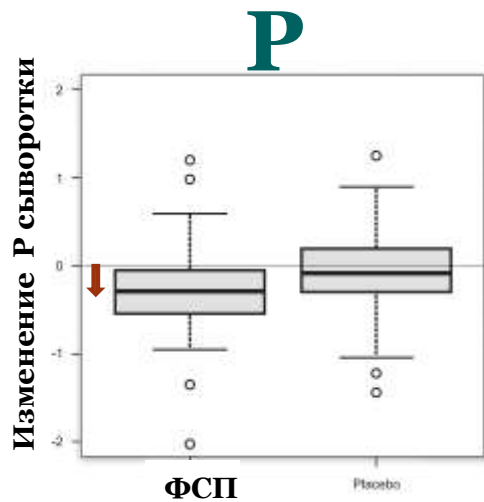


- ИММЖЛ  
(-2.59 [-6.13 to 0.32] г/м(2) VS -4.85 [-9.89 to 1.10] г/м(2))
- Частота госпитализаций с СС патологией

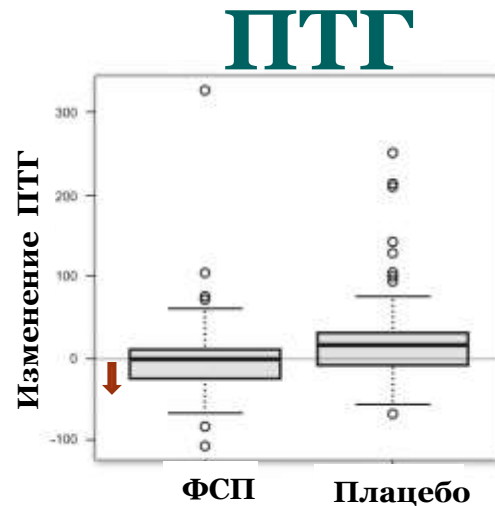
# Эффекты ФСП при умеренной ХБП

148 пациентов с СКФ- 20-45 мл/мин с нормальными значениями фосфатов.

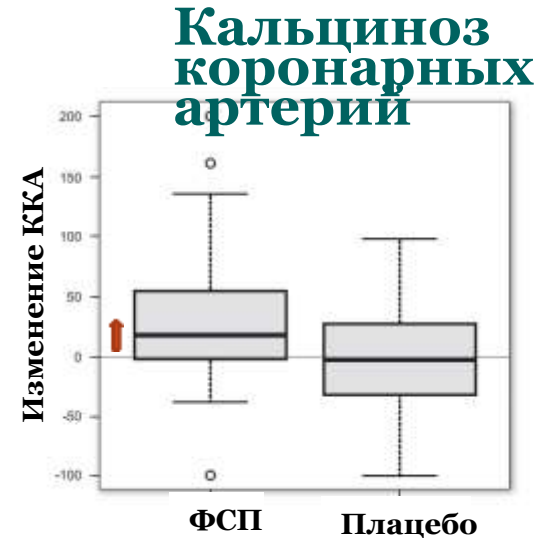
Рандомизация : Са ацетат 30, La карбонат 30, Севеламер 30, Плацебо 58. Наблюдение – 9 мес.



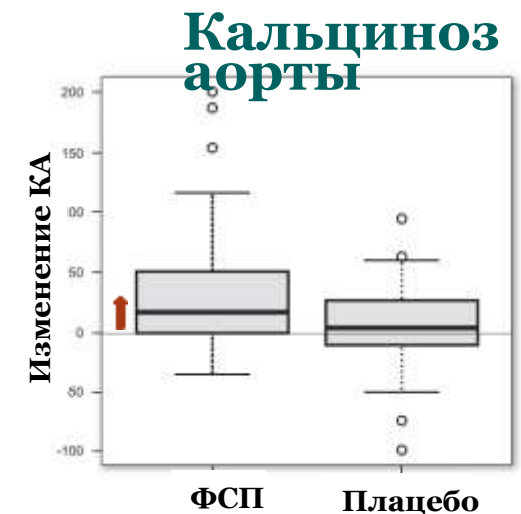
$P=0,03$



$P=0,002$



$P=0,05$



$P=0,03$

- Значимое снижение фосфатемии и фосфатурии (на 22%)
- Предотвращение нарастания ПТГ в динамике
- Значимое прогрессирование кальциноза аорты и тенденция для коронарных артерий (38% против 17% пациентов) при наличии кальциноза до начала терапии

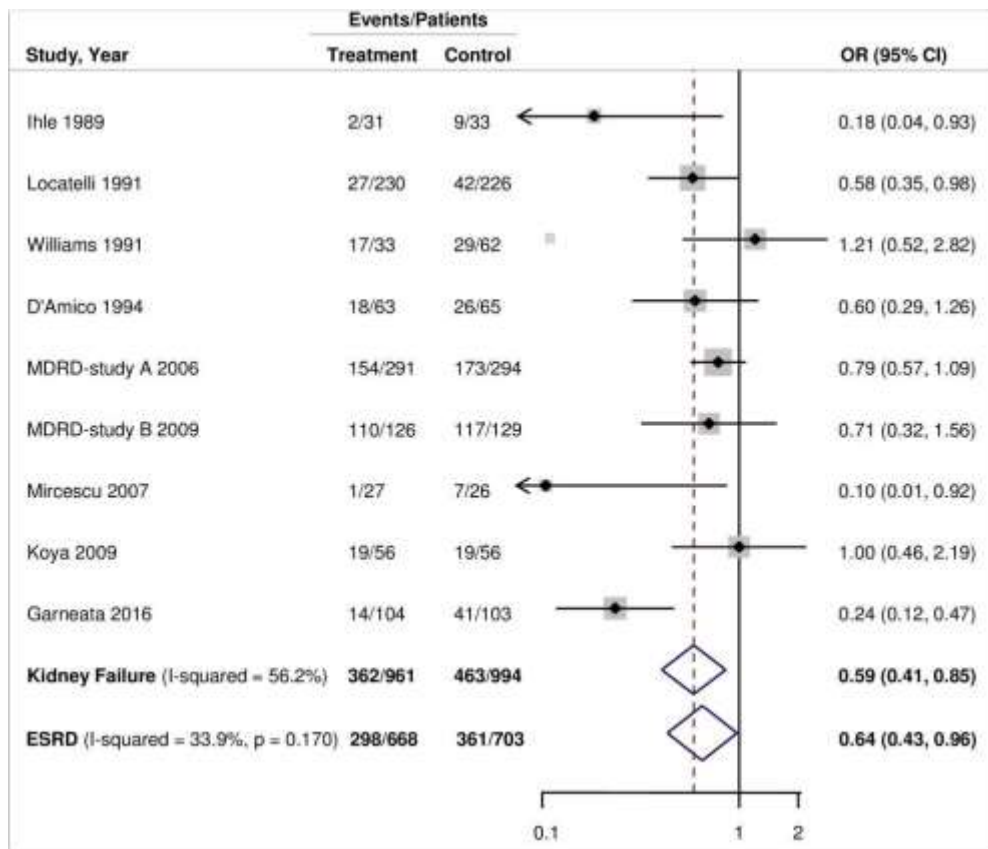
## Профилактика прогрессирования ВГПТ

- Диета со сниженным содержанием фосфатов
- ~~Фосфатсвязующие препараты ???~~
- Препараты витамина D
  - Нативной формы (пищевой) ?
  - ~~Активный (гидроксилированный в альфа-положении), в том числе селективные препараты ?!~~
- ~~Кальцимитетики !!!~~

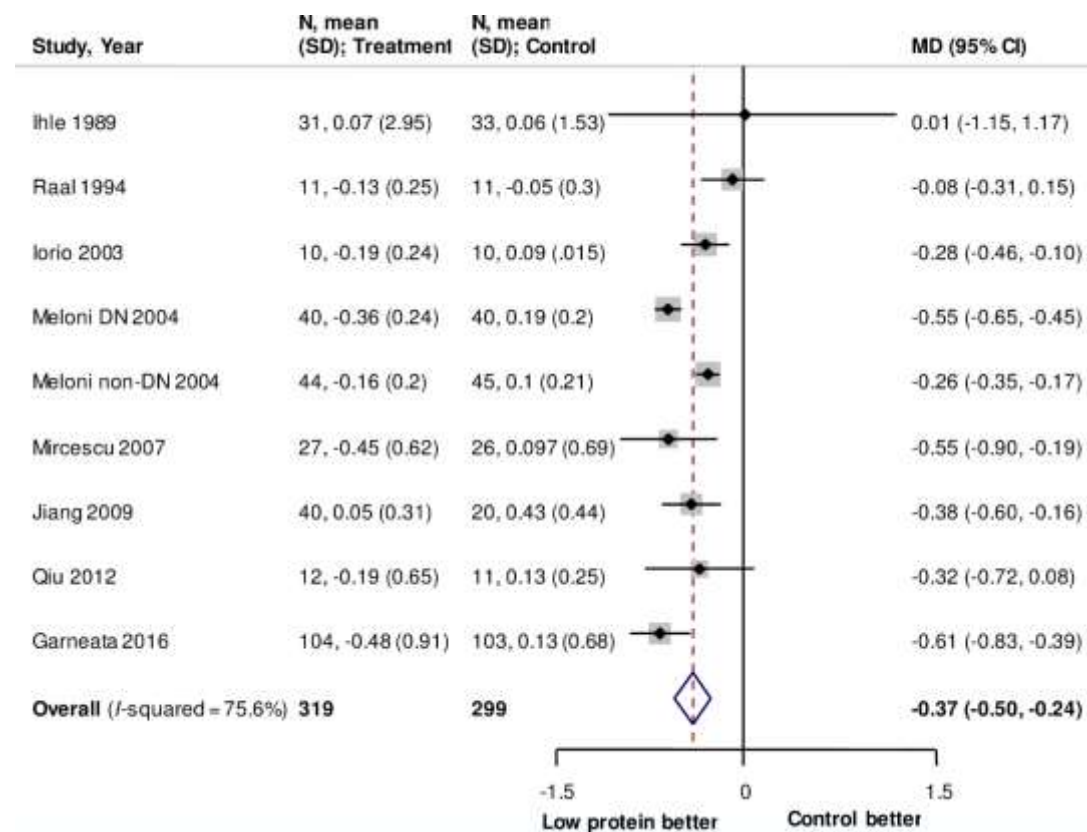
# Малобелковые диеты, метаанализ

19 исследований, 2492 пациента

## События почечной недостаточности



## Влияние на фосфаты



*Замедляют скорость снижения функции почек и риск почечной недостаточности для пациентов с ХБП, но не оказывают явного положительного эффекта на общую смертность*

# Взаимосвязь прогрессирования ХБП и фосфатов

Повышенное  
потребление фосфатов

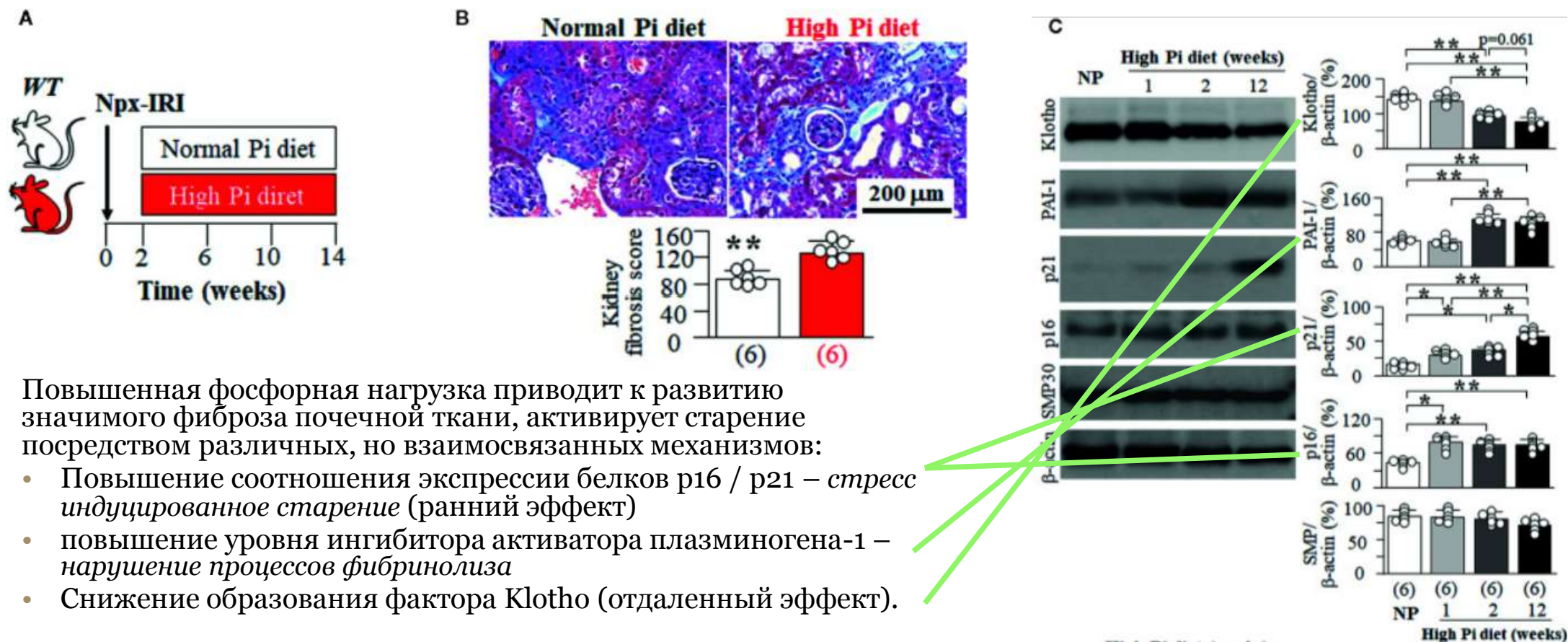
Повышенная экскреция  
на уровне нефрона

Высокая концентрация  
фосфора в почечных канальцах

Отложение солей кальция и фосфора в стенке  
канальцев с ее повреждением и развитием фиброза

*Влияние на прогрессирование ХБП определяется содержанием фосфора в канальцах, а не в сыворотке крови*

# Фосфатная нагрузка, старение и фиброз почечной ткани



Повышенная фосфорная нагрузка приводит к развитию значимого фиброза почечной ткани, активирует старение посредством различных, но взаимосвязанных механизмов:

- Повышение соотношения экспрессии белков p16 / p21 – *стресс индуцированное старение* (ранний эффект)
- повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 – *нарушение процессов фибринолиза*
- Снижение образования фактора Klotho (отдаленный эффект).

Эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация

# Эффект нефропротекции в СПб

## Прогноз изменения темпа снижения СКФ в результате проведения нефропротективной терапии

№	Благоприятные изменения в прогностически важных показателях	Уменьшение темпа снижения СКФ
1	Повышение уровня <u>гемоглобина</u> на 5 г/л за счет коррекции анемии препаратами железа и эритропоэтина	на 0,33 мл/мин в год (на 10%)
2	Повышение уровня <u>альбумина</u> крови на 1 г/л за счет нутриционных вмешательств и снижения протеинурии	на 0,135 мл/мин в год (на 4%)
3	Снижение <u>протеинурии</u> на 0,3 г/сут за счет проведения терапии ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина	на 0,30 мл/мин в год (на 9%)
4	Уменьшение <u>гиперфосфатемии</u> на 0,05 ммоль/л за счет диетологического консультирования	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
5	Уменьшение уровня <u>мочевой кислоты</u> в крови на 0,1 ммоль/л	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
6	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на величину, указанную в строках 1 –5	на 1,07 мл/мин в год (на 32%)
7	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на 30% величины, указанной в строках 1 –5	на 0,36 мл/мин в год (на 11%)

## Прогноз влияния нефропротекции на сроки достижения потребности в заместительной почечной терапии

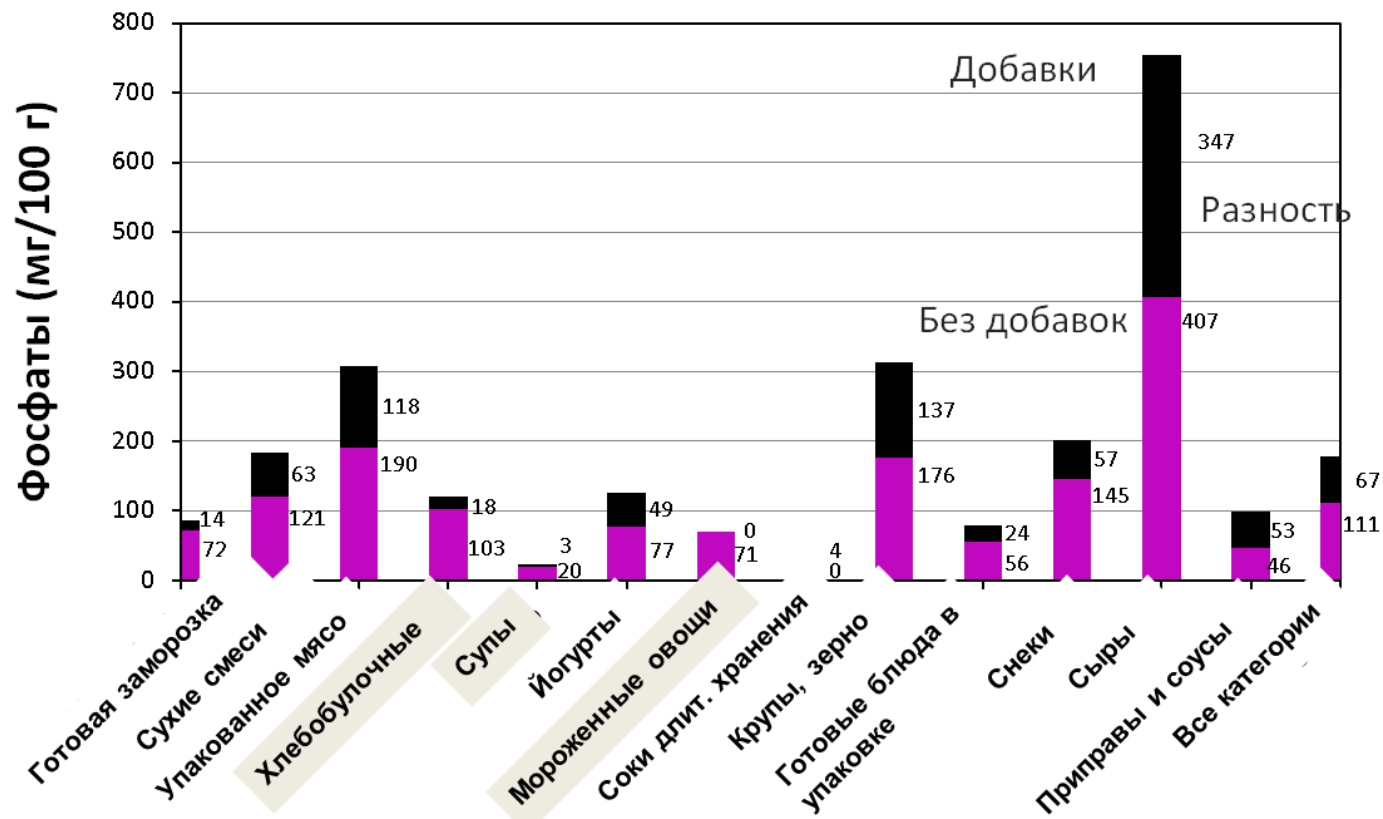
Показатель	Исходная СКФ, мл/мин	Прогноз СКФ через 5 лет	Срок лечения до планового старта диализа при СКФ 8 мл/мин/лет
Базовый темп снижения СКФ	30,6±6,1	11,7±12,3	7,4±3,2
Предполагаемый темп снижения на фоне проведения нефропротективной стратегии	30,6±6,1	14,8±11,6	8,9±3,7
Статистическая значимость различий	t=3,188; p=0,002		

1,5 года без диализа

Земченков А.Ю., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-петербургского регистра). Нефрология. 2018;22(1):58-68.

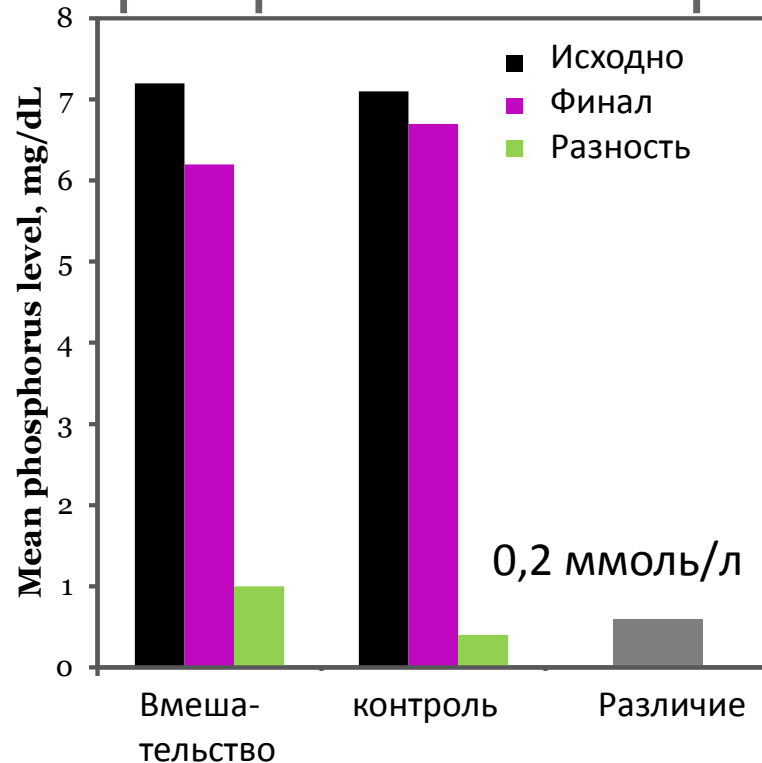
Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. Нефрология и диализ. 2015. Т. 17. № 1. С. 34-51.

# Фосфат-содержащие пищевые добавки

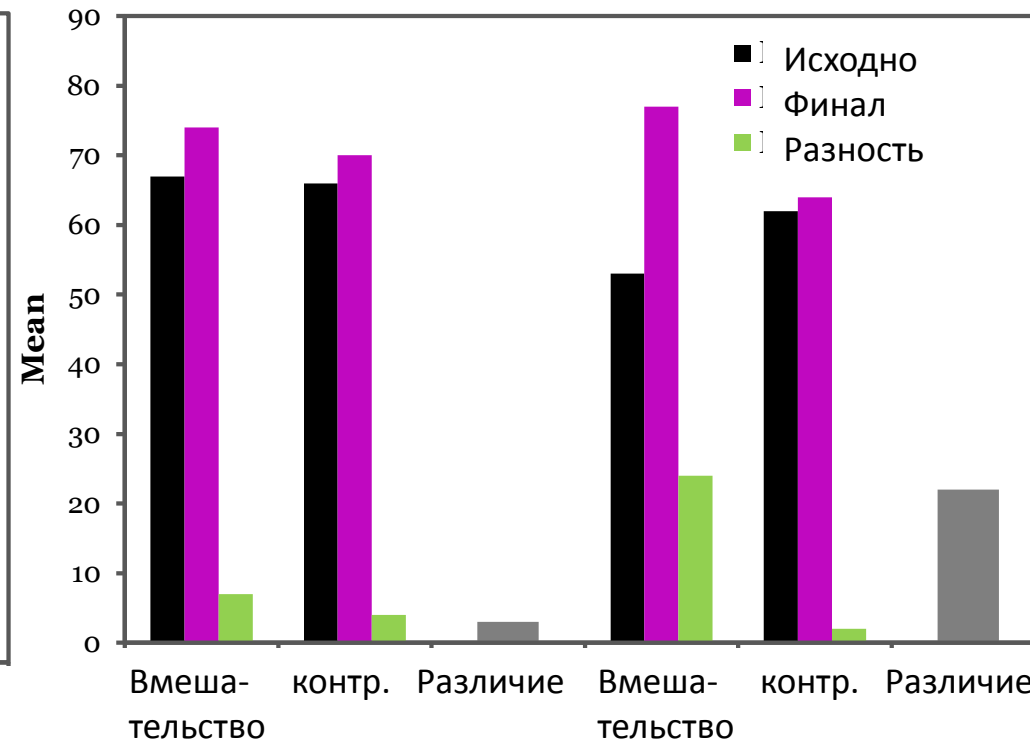




# Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



**Уровень фосфатов**



**Знают о составе продуктов**

**Стали читать список ингредиентов**

РКИ с 279 пациентами в 14 центрах с фосфатами выше 1,77 ммоль/л

# РКИ: исключение фосфатсодержащих пищевых добавок

90 дней

São Paulo, Brazil

Group	$P \leq 5.5 \text{ mg/dL}$ , n (%)	$P > 5.5 \text{ mg/dL}$ , n (%)	<i>P</i> Value
Intervention (n = 66)	46 (69.7)	20 (30.3)	<.001
Control (n = 65)	12 (18.5)	53 (81.5)	

Characteristics	Intervention			Control		
	Initial (n = 67)	Final (n = 66)	<i>P</i> Value	Initial (n = 67)	Final (n = 65)	<i>P</i> Value
Phosphorus (mg/dL)	7.2 ± 1.4	5.0 ± 1.3	<.001	7.1 ± 1.2	6.7 ± 1.2	.65
iCalcium (mmol/L)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.79	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	.88
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ± 1.5	10.8 ± 1.4	.10	11.7 ± 1.5	11.2 ± 1.5	.06
PTH (pg/mL)	832 ± 512	748 ± 498	.07	877 ± 739	953 ± 742	.08
Kt/V	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	.87	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	.06
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.5	.004	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.3	.006

de Fornasari ML et al. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: RCT. J Ren Nutr. 2017 Mar;27(2):97-105.

# Фосфорная пирамида

Порции

**Избегать !**

**2-3/мес**

**1/нед**

**1**

**2-3**

Напитки и продукты с пищ. добавками (E338-343 E450-458 E540-545):

Твердые сыры: пармезан, чеддар ...  
Орехи  
Желток

Мясо (А): сосиски, субпродукты  
Птица (А): индейка  
Рыба (А): креветки, кальмары, лосось  
Мягкие сыры: творог, сливочный сыр, моцарелла

Мясо (Б): кролик, ягненок, окорок без консервантов, свинина, телятина  
Птица (Б): курица  
Рыба (Б): форель, тунец, треска, камбала  
Молоко, йогурт

Зерновые: паста, рис кус-кус, палента  
Бобовые: горох, бобы, фасоль, нут, чечевица, соя

Яичный белок, Фрукты и овощи, оливковое или растительное масло, масло, сахар, безбелковые продукты

**очень высокое содержание Р**

**высокий б/ф коэф.**

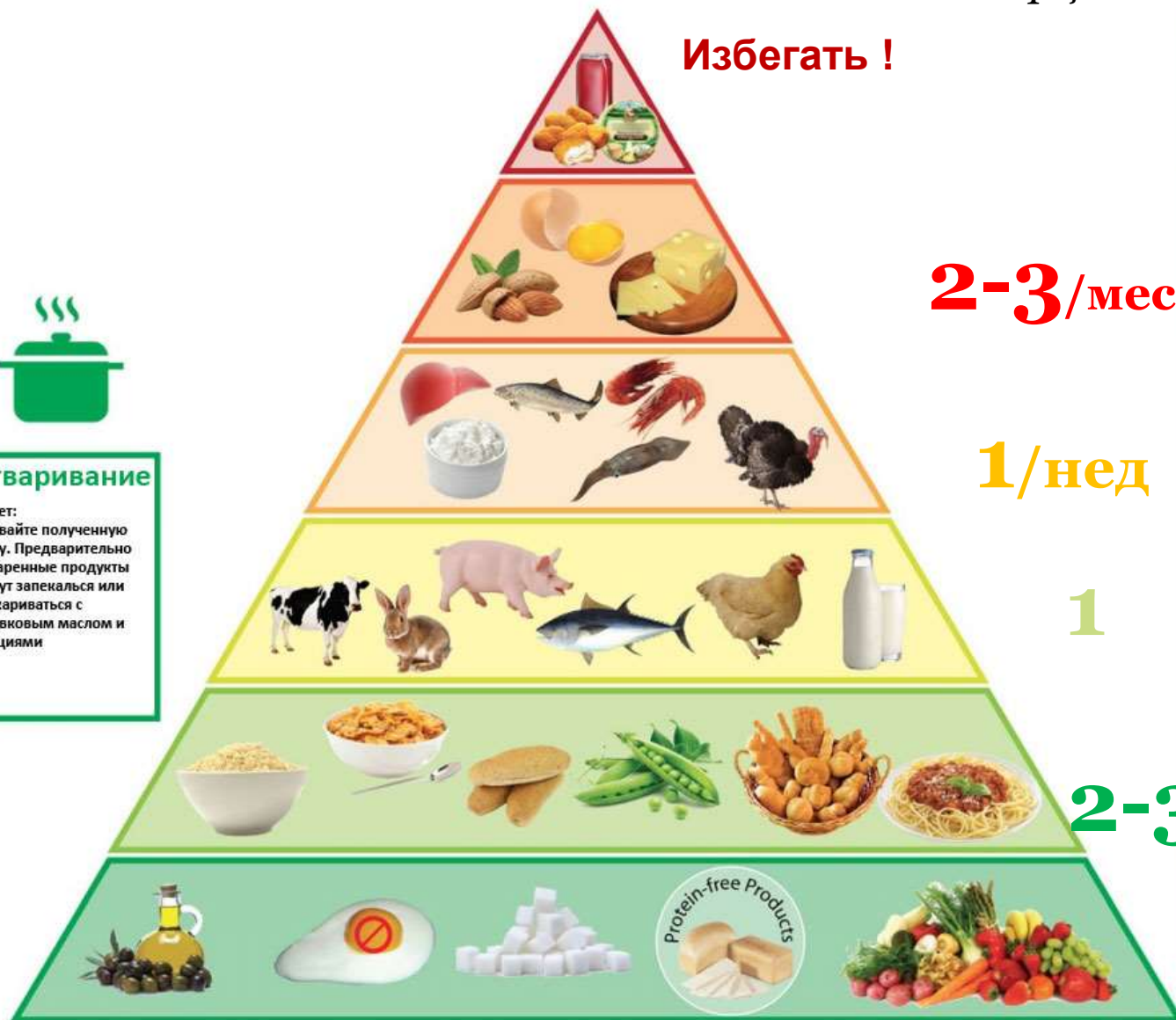
**низкий ф/б коэф.**

**фитаты**



## Отваривание

Совет:  
Сливайте полученную воду. Предварительно отваренные продукты могут запекалься или обжариваться с оливковым маслом и специями





Giorgina Barbara Piccoli



## Vegetarian and vegan diets in CKD: Limits and advantages



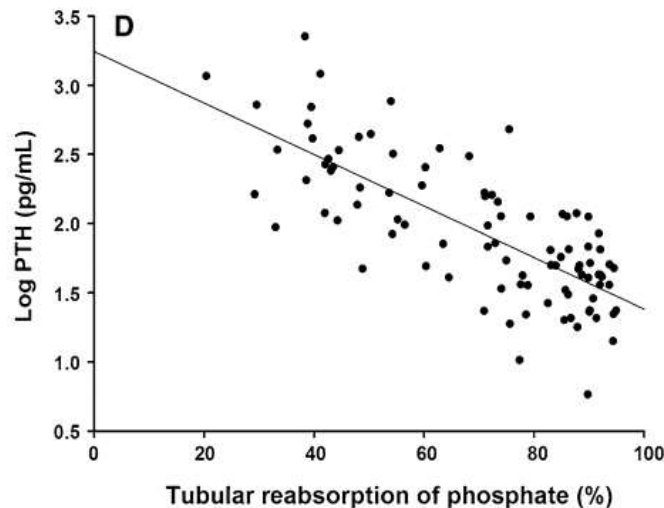
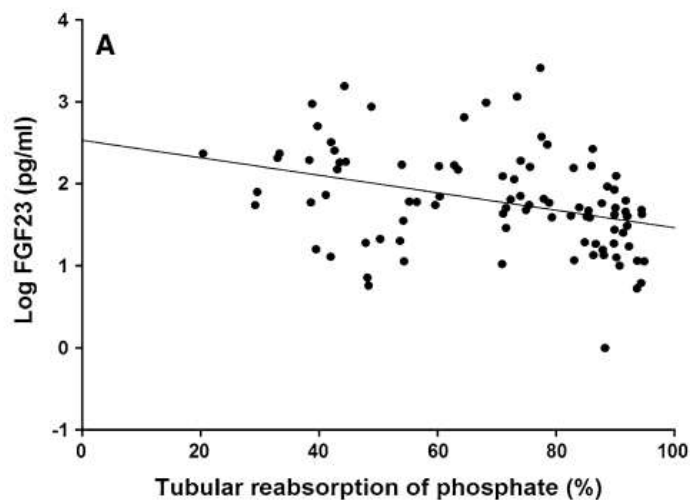
Vegetarianism in Chronic Kidney Disease, Correct or Incorrect Practice

# Контроль за соблюдением диеты

- Диетологическое консультирование (пищевые дневники, коррекция потребляемых продуктов)
- Объективный контроль потребления белка  
 $\text{стБВА} = 6,25 * (\text{Азот мочевины (г/сут)} + 0,031 \times m \text{ (кг)})$
- Объективный контроль общего поступления фосфатов
  - FGF23 – малодоступен
  - Суточная экскреция фосфатов с мочой
  - Тубулярная реабсорбция фосфатов
  - Отношение суточной экскреции фосфатов с мочой к клиренсу креатинина

# Тубулярная реабсорбция фосфатов

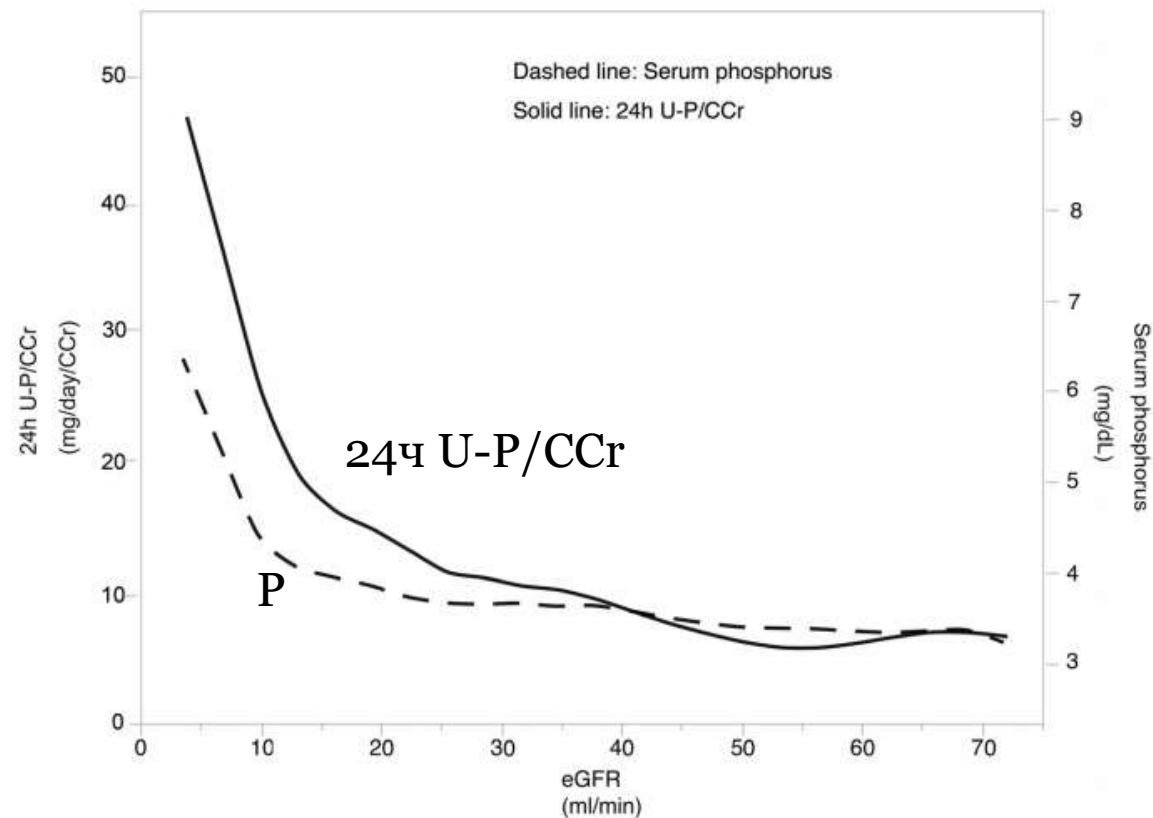
- $TR\Phi(\%) = 1 - (U_P/P_P * P_{Cr}/U_{Cr})$  в норме окло 85%
- Постепенно снижается при ХБП



Зависимые переменные по отношению к уровню ПТГ	Множественная регрессия			
	<i>p</i>	SE	<i>P</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
ТРФ	-0,015	0,002	<0.0001	0,623
Log 25(OH)D	-0,227	0,058	0,01	
Корригированный кальций	-0,291	0,109	<0.0001	

- *Простой в определении суррогатный маркер нарушений минерального метаболизма, на ранних стадиях ХБП может использоваться в качестве альтернативы FGF23*
- *Отражает риск прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза.*

# Отношение суточной экскреции фосфатов с мочой к клиренсу креатинина



Отражает риск прогрессирования ХБП

- Косвенно определяет фосфорную нагрузку в отношении отдельного нефрона (т.к.  $C_{Cr}$  пропорционален количеству действующих нефронов)
- Ассоциирован с прогрессированием ХБП: Отношения рисков [95% ДИ] для 24ч U-P/CCr в квартилях 2, 3, и 4, соответственно, по сравнению с квартилем 1 были 3.07 (0.97–11.85), 7.52 (2.13–32.69), and 7.89 (1.74–44.33) в скорректированной модели

# Значимость витамина D в прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза

Скрининг в популяции пациентов на ГД Северо-Западного региона РФ (2014-2015 гг.)

Более высокие значения ПТГ и более низкие значения 25(ОН)D отмечались в северных областях региона, и коррелировали со справочными значениями солнечной радиации в данных областях

Области	ПТГ, пг/мл	Са, ммоль/л	25(ОН)D, нмоль/л	Сум. солн. радиация, МДж/м2/год
Архангельск	441	2,24	40,72	2936
Мурманск	449	2,11	31,75	3014
Санкт-Петербург	462	2,17	31,69	3024
Псков	256	2,35	56,47	3451
Калининград	181	2,24	62,93	3589

Корреляционные связи суммарной солнечной радиации и средних значений основных показателей минерального обмена

Показатели	N	КК Пирсона	P двуст.
25(ОН)D – солн. Радиация	5	0.931	0,022
ПТГ – солн. Радиация	5	-0,985	0,002
25(ОН)D - ПТГ	5	-0,976	0,004



# Препараты пищевой формы витамина D (назначение)

- При выраженном дефиците  $25(\text{OH})\text{D} < 15 \text{ нг/мл}$ 
  - Нагрузка 50000 МЕ/нед 3 мес.
  - Поддерживающая терапии 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.
- При умеренном дефиците  $15 \text{ нг/мл} < 25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ нг/мл}$ 
  - Нагрузка 50000 МЕ/нед 1 мес.
  - Поддерживающая терапии 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.
- При недостаточности  $15 \text{ нг/мл} < 25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ нг/мл}$ 
  - 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.

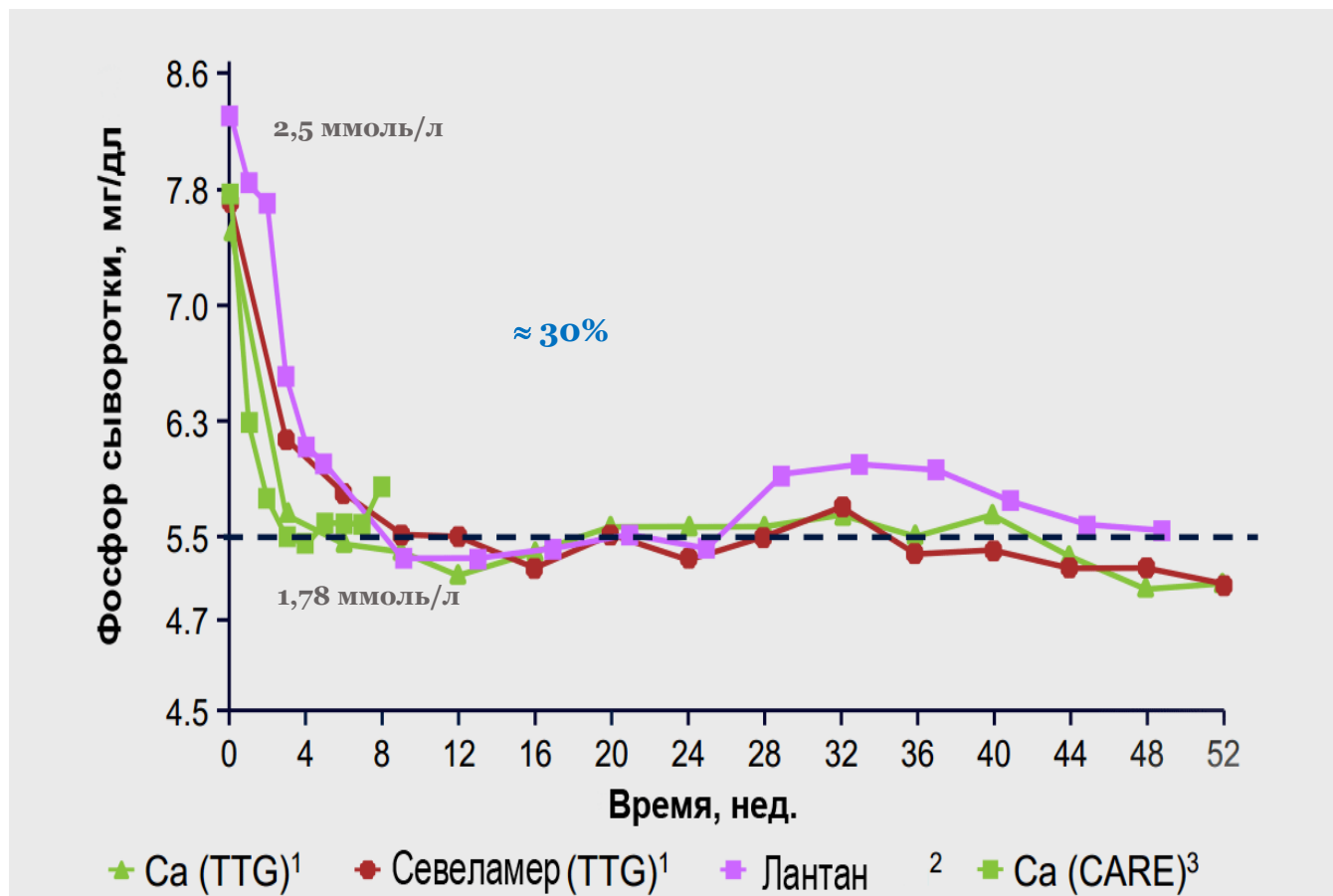


*По данным РКИ не оказывает влияния на скорость прогрессирования ХБП*

## Активная медикаментозная терапия ВГПТ на додиализных стадиях

- Для большинства препаратов не поддерживается инструкцией по применению (исключение Севеламерекс)
- При этом необходимость вмешательства возникает довольно часто
- Проводится of-label
- Поддерживается мнением экспертов в рекомендациях разного уровня, в т.ч. KDIGO при отсутствии эффекта от коррекции диеты и назначения нативного витамина D
- При назначении целесообразно учитывать все компоненты МКН-ХБП (риски прогрессирования сосудистой кальцификации, костные изменения, лабораторные данные) и подходить индивидуально

# Удаление фосфатов: фосфат-связующие препараты (ФСП)



1) ФСП сравнимы по эффективности удаления фосфора

1. Chertow GM. *Kidney Int.* 2002;62:245–252;
2. Hutchison A. 2003 World Congress of Nephrology; Berlin, Germany;
3. Qunbi W et al. *Kidney Int.* 2004;65:1914–1926

# Фосфатсвязывающие препараты: преимущества vs недостатки

Лекарственные средства	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Алюминия гидроксид	Эффективный, дешёвый	Токсичность при ХПН – анемия, деменция, нарушения минерального обмена
Кальций	Эффективный, дешёвый	Передозировка кальция (увеличение кальцификации сосудов, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, нарушения минерального обмена)
Магний	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, дешёвый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
Лантан	Эффективный, нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, накопление в тканях
<b>Севеламер</b>	Замедление прогрессирования сосудистой кальцификации, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, замедление прогрессии атеросклероза, дополнительная коррекция метаболического ацидоза для карбоната	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, высокая стоимость лечения
Железа оксигидроксид	Эффективный, меньшее количество таблеток на прием	Выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты (диарея, метеоризм), окрашивание зубов, высокая стоимость лечения

# ФСП и выживаемость

20 РКИ, 6376 пациентов, 86744 пациенто-месяца наблюдения

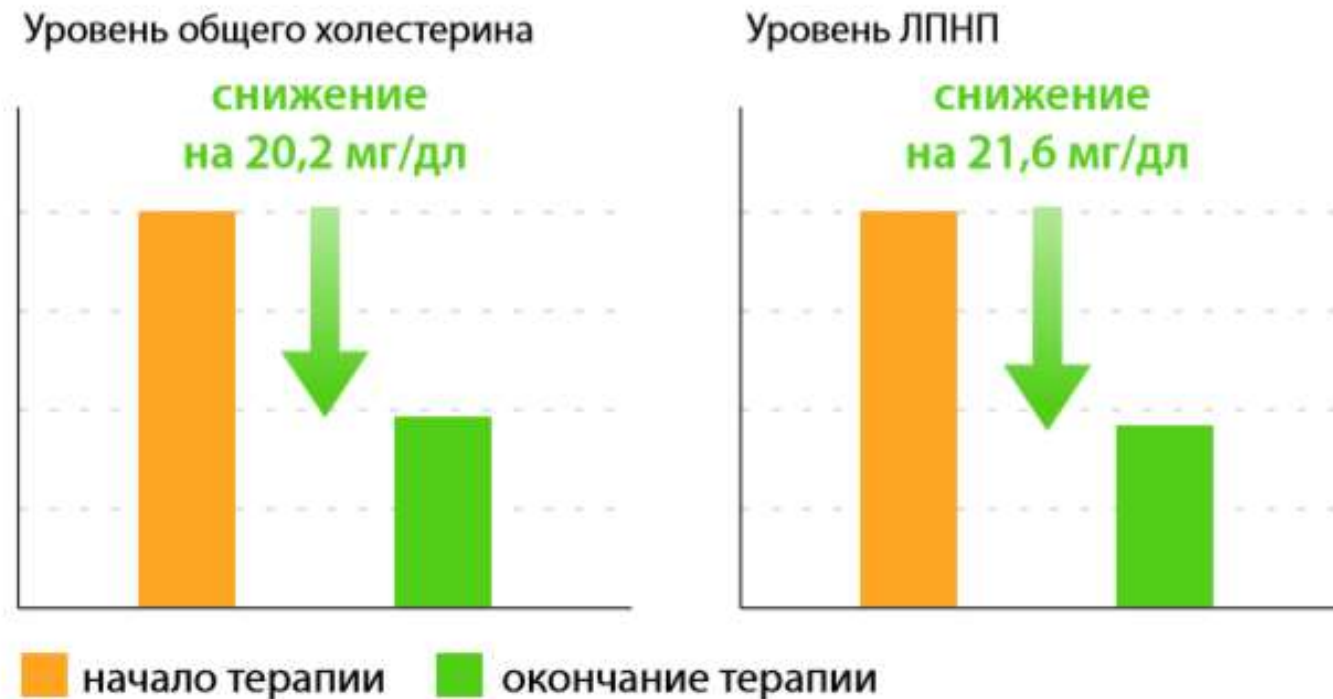
Сетевой мета-анализ:  
относительные риски смерти при приеме ФСП

<b>Sevelamer</b>					
0.50 (0.09, 2.65)	<b>Lanthanum</b>				
<b>0.39 (0.21, 0.74)</b>	0.78 (0.16, 3.72)	<b>Calcium</b>			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	<b>Iron</b>		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	<b>Colestilan</b>	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	<b>Placebo</b>

?

Suetonia C. Palmer et al. Am J Kidney Dis. 2016;68(5):691-702

# Влияние Севеламера на липидный спектр крови



**Прием Селамерекса (в отличие от кальций содержащих фосфат-биндеров) улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и уровень ЛПНП**

# Севеламера Карбонат vs Севеламера Гидрохлорид

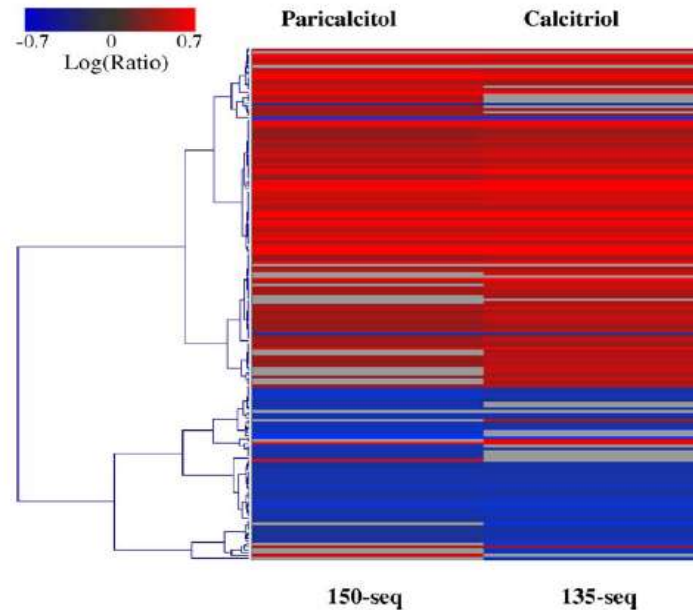
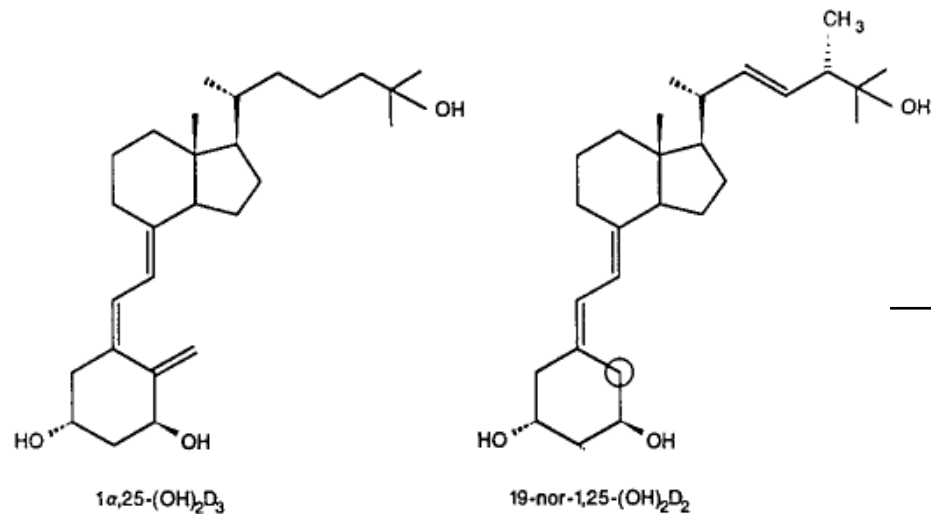
**Севеламера карбонат** и севеламера гидрохлорид эквивалентны в плане снижения уровня фосфора в плазме крови, но при применении **севеламера карбоната** достигался дополнительный положительный эффект – увеличение бикарбонатов в плазме крови \*

«... севеламера карбонат может быть предпочтителен у пациентов с риском метаболического ацидоза...»

*A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis.*

*Delmez J<sup>1</sup>, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer AJ.*

# Селективный активатор VDR Парикальцитол - Земплар

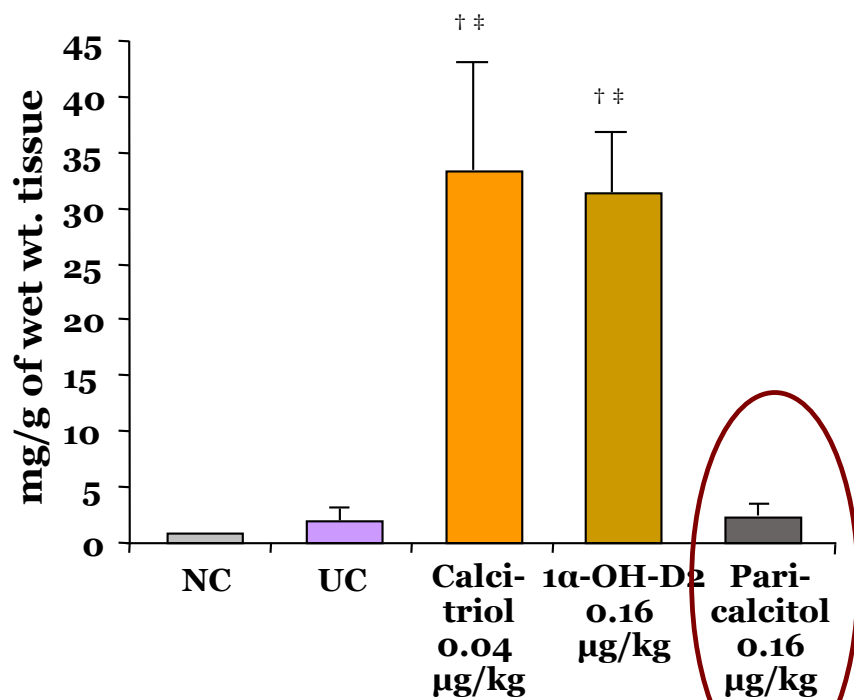


- утрата OH-группы в положении 19 и двойная связь при C22
- 10-ти кратное уменьшение эффекта мобилизации Ca из костной ткани
- 10-кратное уменьшение эффекта увеличения всасывания Ca из кишечника
- 3-4-кратное уменьшение эффекта подавления секреции паратиреоидного гормона

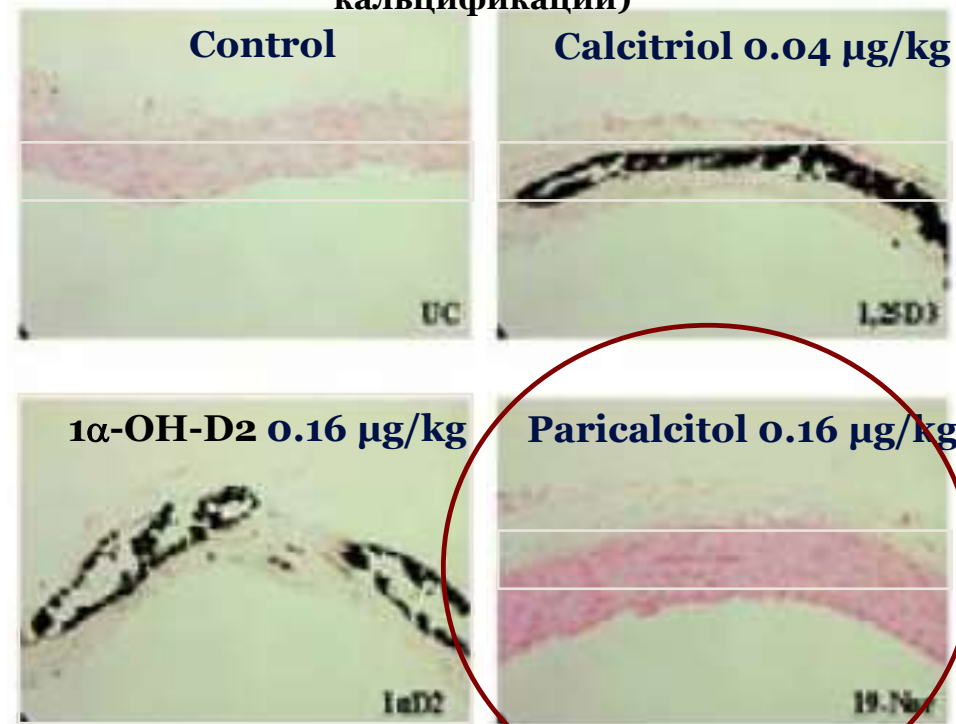


# Кальцитриол и доксекальциферол, но не парикальцитол, увеличивают кальцификацию у крыс с уремией

## Содержание кальция в аорте



## Кальцификация аорты (окраска von Kossa; черные области – зоны кальцификации)



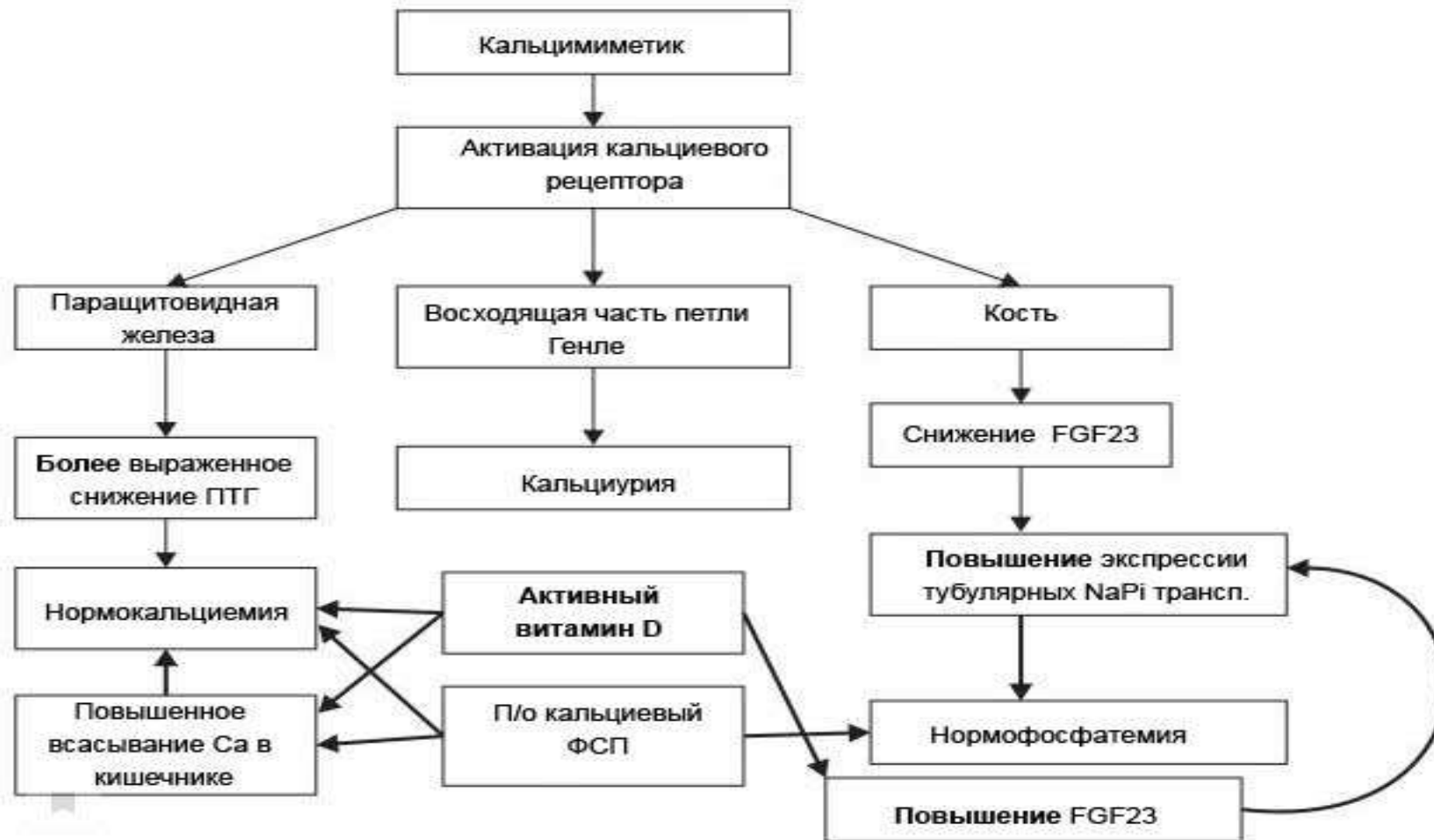
\*The different effects of VDR activators on vascular calcification cannot be accounted for by differences in Ca x P product

NC, normal control; UC, uremic control

p<0.0001 by analysis of variance; †p<0.01 vs UC; ‡p<0.01 vs paricalcitol by post hoc, Scheffe test

Mizobuchi M et al. Kidney Int 2007;72:709–15

# Ограниченная возможность использования кальцимиметиков при ХБП до диализа



# Выводы

- Выраженные минеральные и костные нарушения часто встречаются до начала заместительной терапии
- Возможности профилактики прогрессирования МКН-ХБП на ранних стадиях ограничены контролем за диетой и коррекцией дефицита нативного витамина D
- Коррекция диеты по фосфатам является важнейшим базовым условием контроля МКН-ХБП на всех стадиях
- Ограничение потребления фосфора пищевых добавок крайне важно на всех стадиях ХБП
- Значимое ограничение потребления фосфатов до начала ЗПТ достигается применением малобелковых диет
- Важным условием эффективной коррекции диеты является объективный контроль потребления белка и выведения фосфатов

# Выводы

- Потенциальным фактором замедления прогрессирования МКН является коррекция дефицита 25(OH)D
- В случае отсутствия эффекта от коррекции диеты и дефицита витамина D рекомендации поддерживают проведение активной терапии вторичного гиперпаратиреоза, которая должна проводиться с учетом потенциального воздействия на другие компоненты МКН -ХБП