



**МБ** Мариинская  
больница

---

# МКН-ХБП: НЕДООЦЕНЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Вишневский К.А.

# Конфликт интересов

- Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в данном докладе



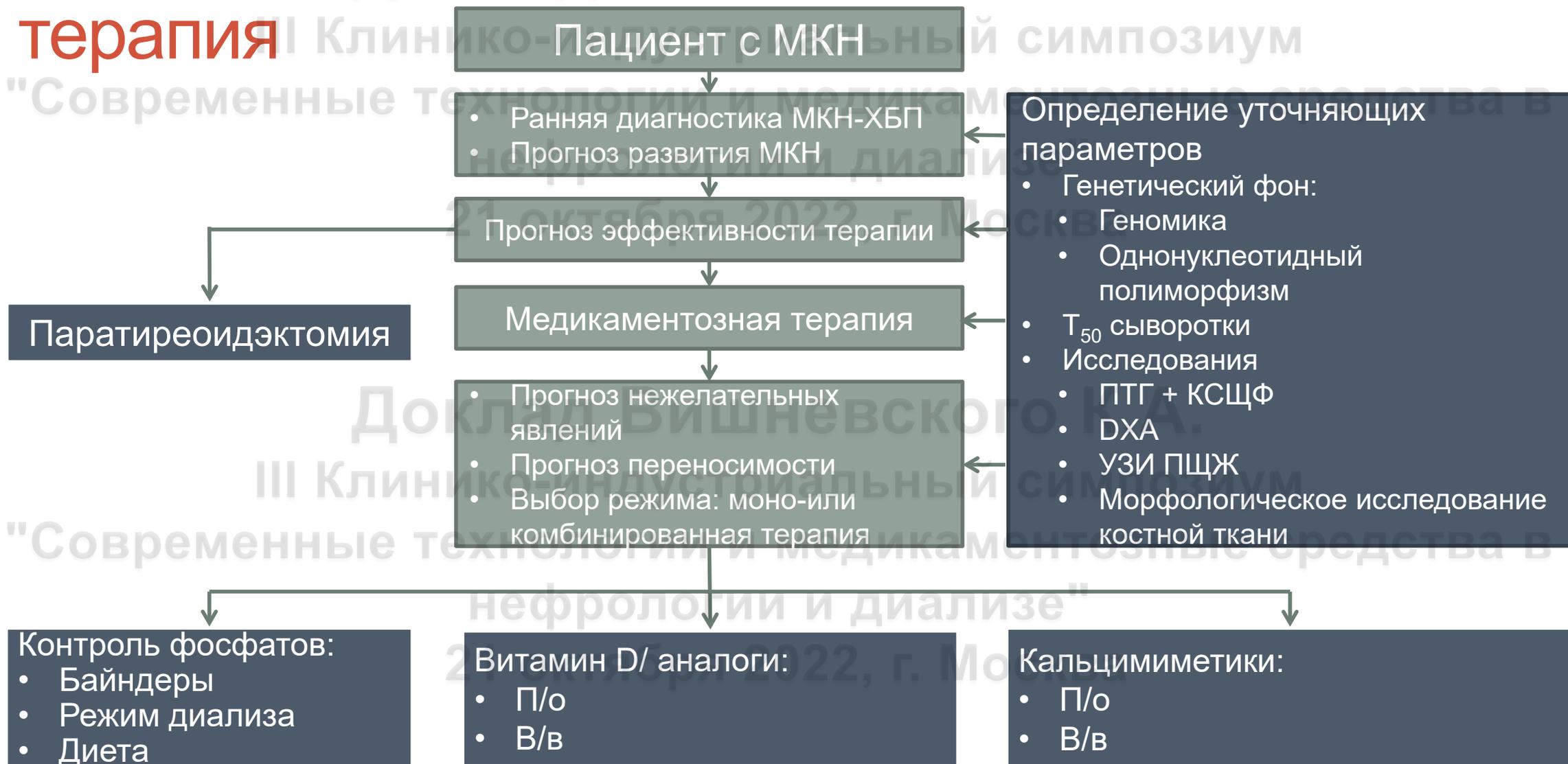
"Are you ready for a conflict of interest?"

# Множество причин поиска дополнительных возможностей победы над лернейской гидрой МКН-ХБП



CPPs - calciprotein particles - кальципротеиновые частицы

# Комплексная диагностика и комплексная терапия



# Недооцененные возможности диагностики: морфологическое исследование костной ткани



Review  
Time for Revival of Bone Biopsy with Histomorphometric Analysis in Chronic Kidney Disease (CKD): Moving from Skepticism to Pragmatism



Время для возрождения биопсии кости с гистоморфометрическим анализом при ХБП: **переход от скептицизма к прагматизму**



Нормальная кость



Адинамическая кость



Фиброзный остейт



Остеомаляция

Тип остеодистрофии	Обмен	Минерализация	Объем
Остеомаляция	Низкий	Нарушена	От низкого к среднему
Фиброзный остейт	Высокий	Норма	От нормы к высокому
Адинамическая болезнь кости	Низкий	Норма	От низкого до нормы
Смешанная остеопатия	От нормы до высокого	Нарушена	От низкого до нормы
Остеопароз	Норма	Норма	Низкий

# Широкий спектр неинвазивных исследований

## Биомаркер

## Техника

Без почечного клиренса:

Остеоденситометрия

### Формирование кости:

- Общая щелочная фосфатаза
- Костно-специфическая щелочная фосфатаза
- N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (интактный)

Количественная компьютерная томография

Биомаркеры костного метаболизма (ПТГ, ЩФ и тд.)

Соотношение биомаркеров пути ПТГ/пути Wnt

### Резорбция кости:

- Тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b

Микро-КТ, Микро-MPT

С почечным клиренсом:

Синхротронная радиационная микротомография

### Формирование кости:

- Остеокальцин
- N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа
- C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа

Спектроскопия комбинационного рассеяния и инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

Атомно-силовая микроскопия (морфология коллагена)

### Резорбция кости:

- Карбокси-терминальный сшивающий телопептид коллагена 1 типа
- Аминотерминальный сшивающий телопептид коллагена 1 типа
- Сшитый карбоксиконцевой телопептид коллагена 1 типа (генерируемый матриксными металлопротеиназами)

Количественная визуализация обратно рассеянных электронов

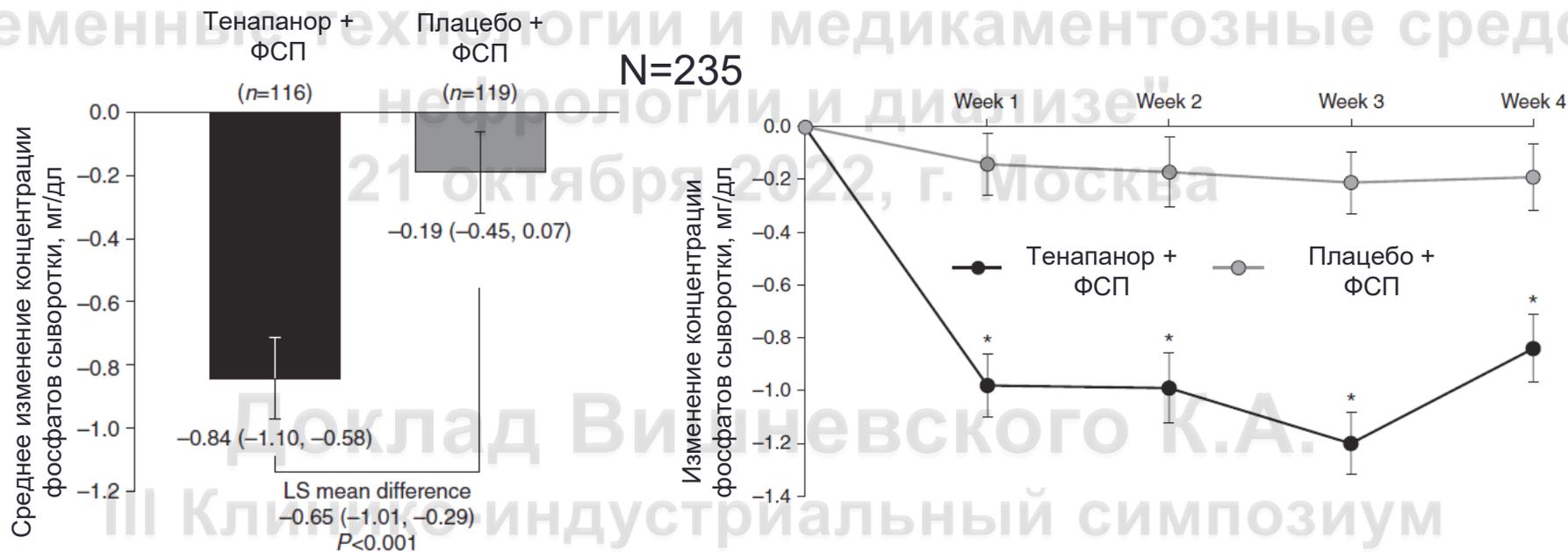
Спектроскопия

Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  и позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ)

# Возможности – в помощь Гераклу



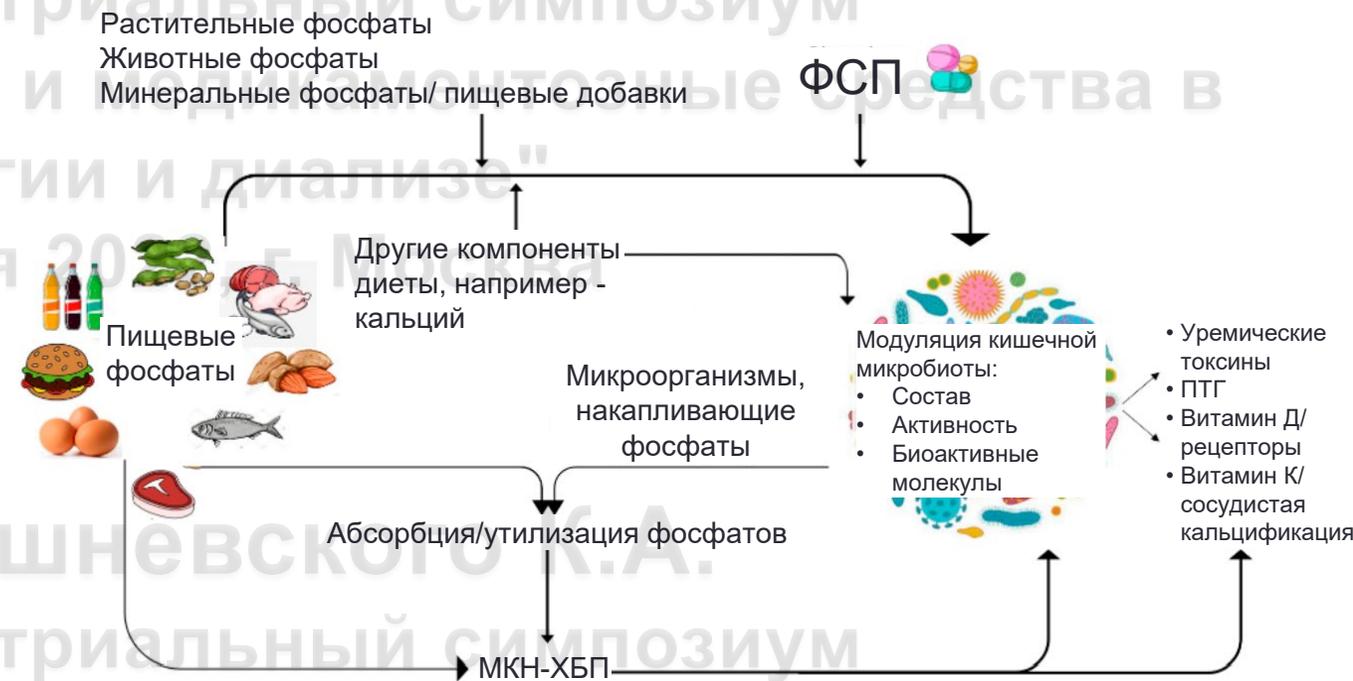
# Дополнительные возможности: ФСП + блокаторы транспорта фосфатов



- Двойной механизм лечения с использованием как тенапанора, так и фосфатсвязывающих средств улучшил контроль гиперфосфатемии у пациентов, находящихся на поддерживающем диализе, по сравнению с одними только ФСП

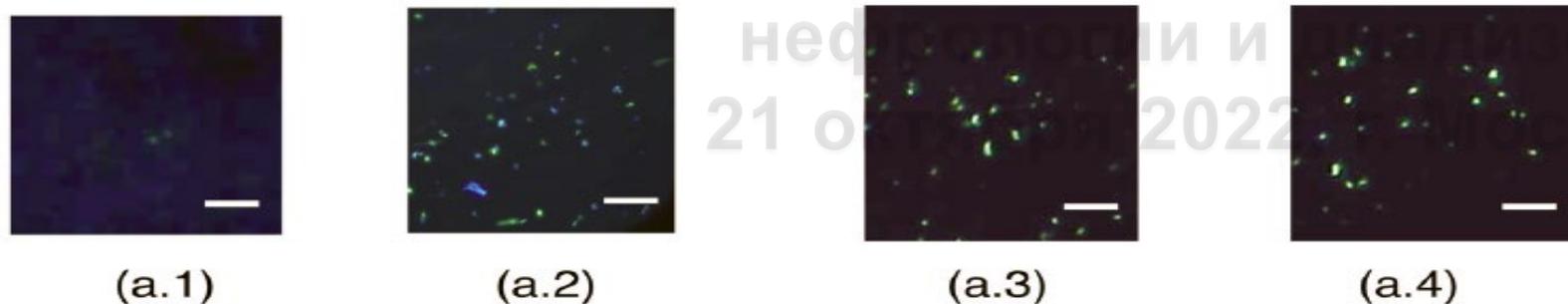
# Фосфор, микробиота и ХБП

- **Микробиота кишечника – источник полезных биоактивных молекул** (короткоцепочечные жирные кислоты, индолпропионовая кислота, витамин К) и **предшественников уремических токсинов**, которые в совокупности могут влиять на здоровье хозяина, в том числе при МХН-ХБП
- Источник и количество **диетического фосфата** в рационе могут **изменить состав и свойства кишечной микробиоты**
- **Лечение МХН-ХБП**, включая ФСП, может **влиять на состав и свойства кишечной микробиоты**
- **Микробиота кишечника влияет на течение МХН** посредством опосредованной короткоцепочечными жирными кислотами модуляции экспрессии Klotho, активности рецепторов к витамину Д и ПТГ, тем самым затрагивая костный метаболизм, баланс фосфатов и кальция

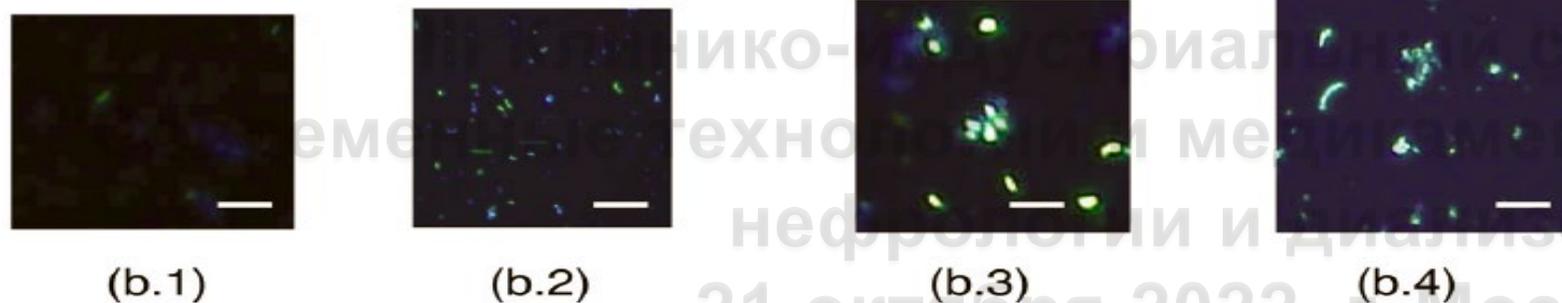


- Результаты исследований **микроорганизмов, накапливающих фосфаты**, позволяют надеяться на то, что они могут быть применены для борьбы с гиперфосфатемией при ХБП

# Потенциальная помощь изнутри: фосфат-аккумулирующие микроорганизмы



(a) *Lactobacillus casei*



(b) *Bifidobacterium adolescentis*

«Элитные»  
Lactobacillus casei JCM 1134 и Bifidobacterium adolescentis JCM 1275:  
23-х кратное увеличение концентрации фосфатов в клетках микроорганизмов = снижение концентрации фосфатов в среде их обитания

## Возможности применения физических нагрузок во время ГД: снижение гиперфосфатемии

- Активизация кровотока и лимфооттока в функционирующих мышцах во время ГД приводит к увеличению скорости транспорта фосфатов из мышечных тканей в сосудистое русло, что ведет к повышению количества удаленных фосфатов за процедуру ГД и к уменьшению эффекта постдиализного «отскока» фосфатов
- Увеличение потребления неорганического фосфора для синтеза АТФ, необходимого для работы мышц, что потенцирует переход фосфатов из плазменного пула в клеточный, способствуя снижению концентрации фосфатов в плазме крови

Vaithilingham I. et al., 2004

Vanderthommen M. et al., 2003





Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

III Клинико-индустриальный симпозиум

Параметр	Опытная подгруппа ДФН (N=10)		Контрольная подгруппа (N=11)		Относит. размер эффекта	p
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев		
In СРБ, (мг/л)	1,12±0,61	-0,25±0,23	1,23±0,53	0,13±0,25	-1,52	<0,05
Фосфаты сыворотки, моль/л	1,76±0,44	-0,24±0,31	1,81±0,34	0,06±0,34	-0,88	<0,05
Опросник KDQoL-SF						
Жизнеспособность	62,2±15,3	3,4±11,3	56,7±15,6	-5,8±8,1	0,91	<0,05
Физический компонент	41,0±8,4	2,9±4,2	39,9±10,2	-1,25±4,75	0,89	<0,05

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

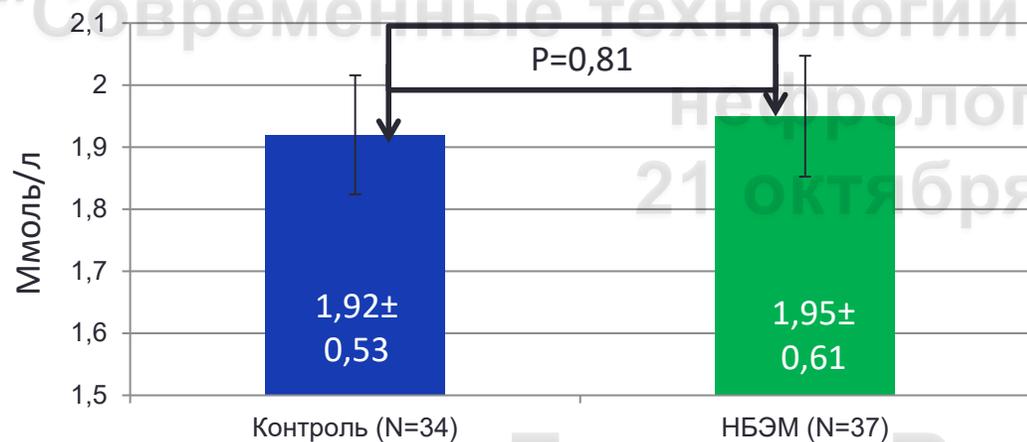
21 октября 2022, г. Москва

Доклад Вишневецкого К.А.

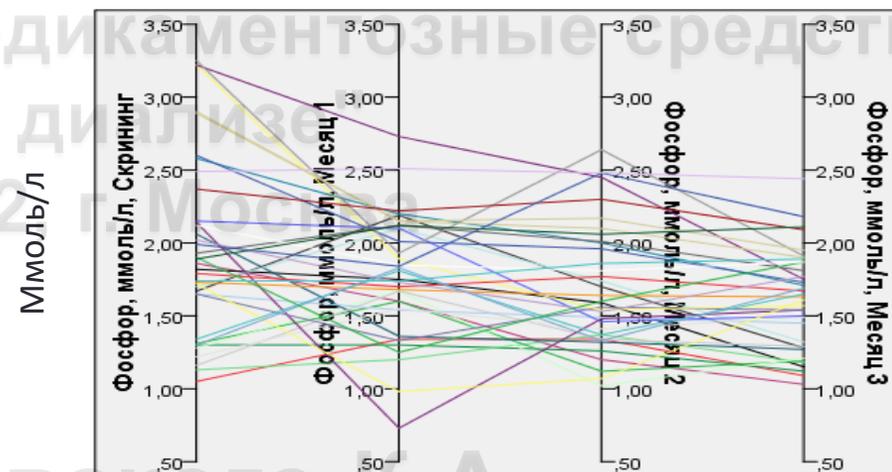


# Влияние накожной билатеральной электромиостимуляции на уровень неорганических фосфатов сыворотки крови

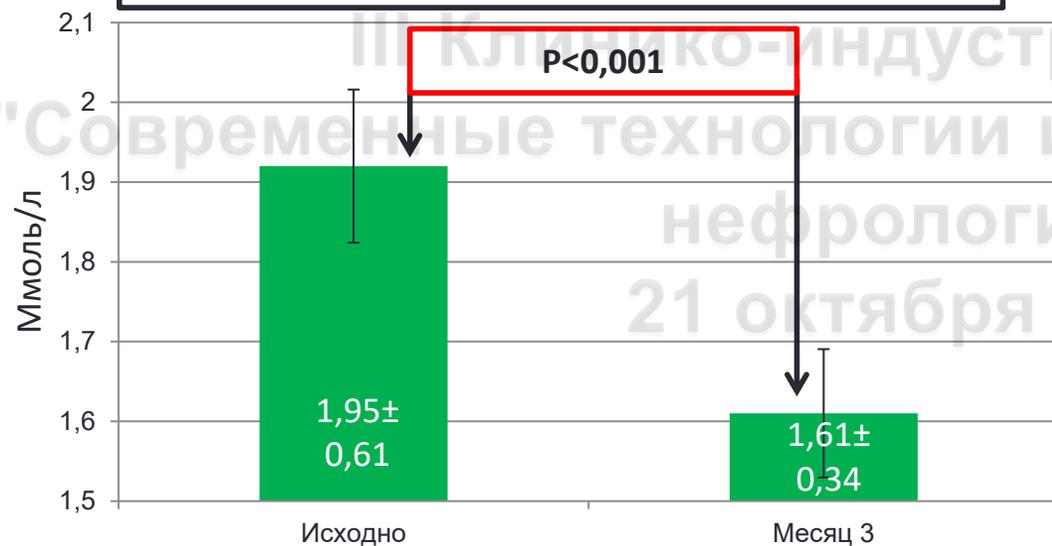
Исходно



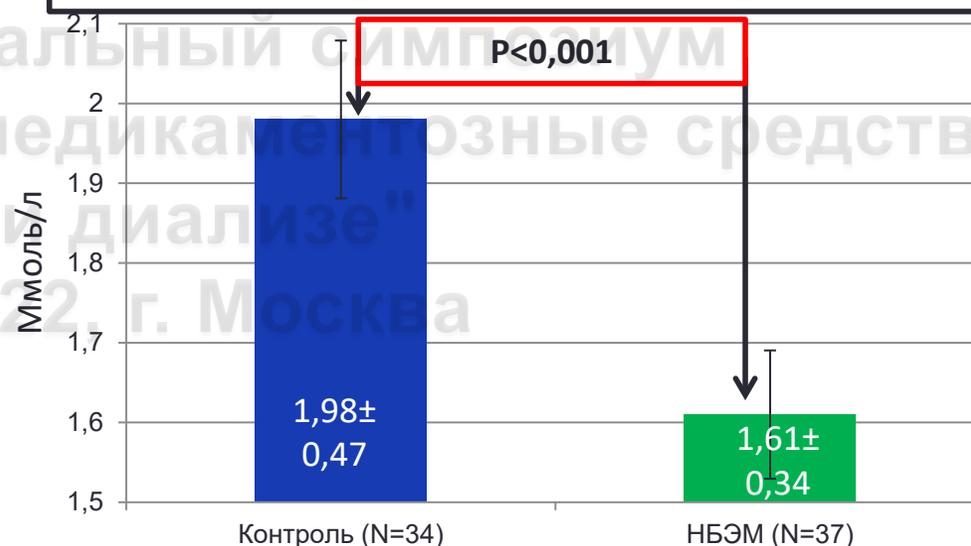
Индивидуальная динамика в подгруппе НБЭМ, N=37



Динамика в подгруппе НБЭМ

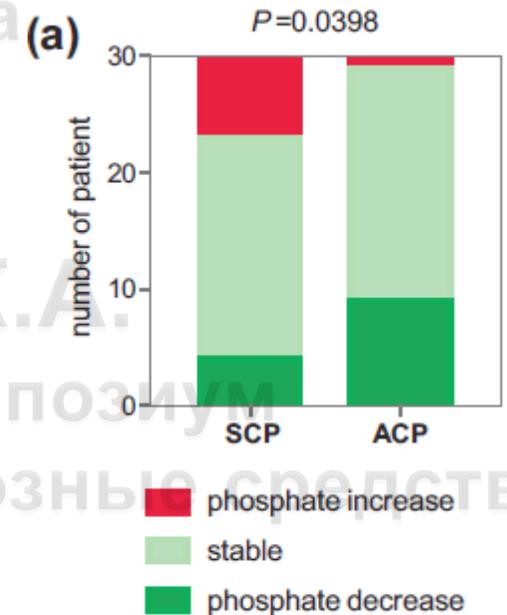
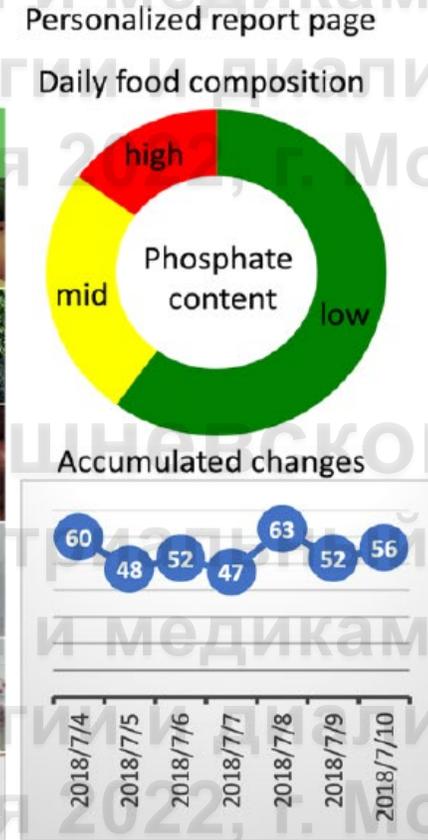


Сравнение динамики в подгруппах



# Контроль фосфатов с помощью смартфона

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"



# В тренде импортозамещения: приложение для пациентов с ХБП



Почки и жизнь  
(диализ)

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП), ВКЛЮЧАЯ ДИАЛИЗ

My Kidney Friend



Создано мобильное приложение для пациентов с ХБП, которое позволяет путем введения основных параметров (рост, вес – для пациентов на диализе «сухой» вес, возраст, пол, количество выделяемой мочи) рассчитать скорость клубочковой фильтрации и узнать о снижении функции почек на ранней ее стадии, получить рекомендации по образу жизни исходя из стадии ХБП, самостоятельно составлять меню на день, не опасаясь превышения тех или иных микроэлементов

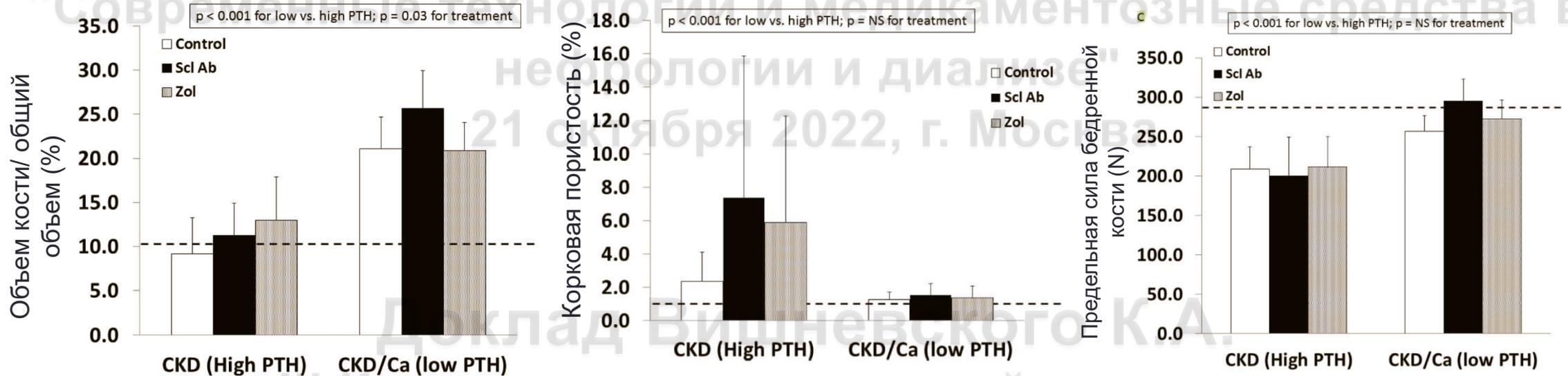
# Недооцененные возможности коррекции гиперурикемии

- Гиперурикемия независимо связана с кальцификацией меди
- Снижение уровня МК приводит к уменьшению выраженности кальцификации





# Антисклеротиновые антитела: возможность? - Pro



- Антитела увеличивали объем трабекулярной кости и поверхность минерализации, но только в условиях низкого ПТГ, и это не приводило к улучшению биомеханических свойств. У животных с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом антитело не было эффективным, скорее всего, из-за влияния ПТГ на передачу сигналов Wnt путем изменения рецептора LRP5/6 или из-за изменений фосфора или FGF23.

# Антисклеротиновые антитела: возможность? - Contra

Nephrol Dial Transplant (2018) 1-7  
doi: 10.1093/ndt/gfy129

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Sclerostin in chronic kidney disease–mineral bone disorder  
think first before you block it!

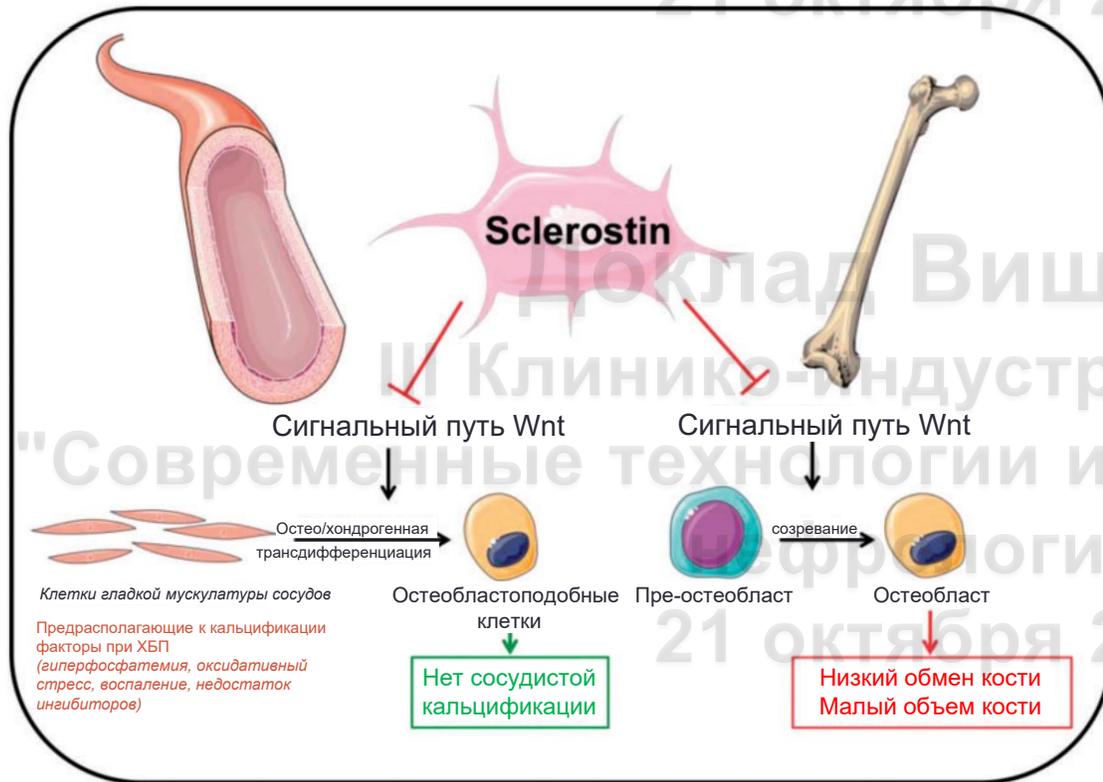
Vincent M. Brandenburg<sup>1,2</sup>, Anja Verhulst<sup>3</sup>, Anne Babler<sup>4</sup>, Patrick C. D'Haese<sup>3</sup>, Pieter Evenepoel<sup>5</sup> and Nadine Kaesler<sup>4</sup>

Nephrol Dial Transplant (2018) 1-7  
doi: 10.1093/ndt/gfy129

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Склеростин при МХН-ХБП: сначала подумай,  
прежде чем его блокировать!

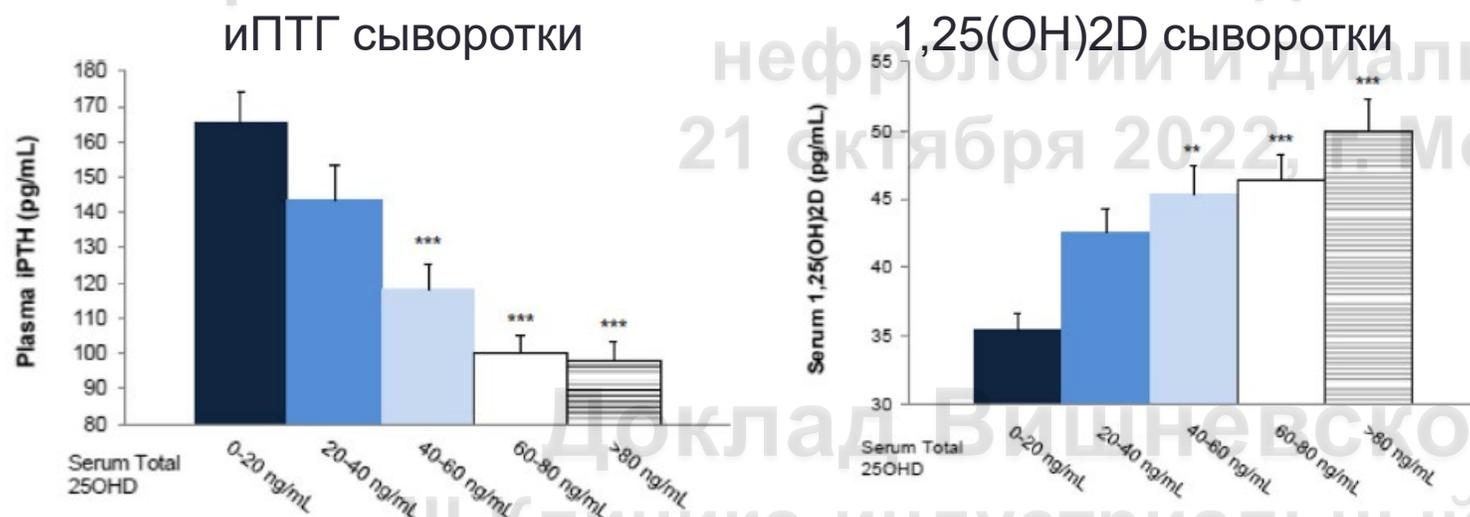
Vincent M. Brandenburg<sup>1,2</sup>, Anja Verhulst<sup>3</sup>, Anne Babler<sup>4</sup>, Patrick C. D'Haese<sup>3</sup>, Pieter Evenepoel<sup>5</sup> and Nadine Kaesler<sup>4</sup>



Активность передачи сигналов Wnt и особенно склеростина как антагониста Wnt не ограничивается костным компартментом.

Блокирование склеростина влияет на процессы внекостной кальцификации – **склеростин помогает предотвратить кальцификацию сосудов**

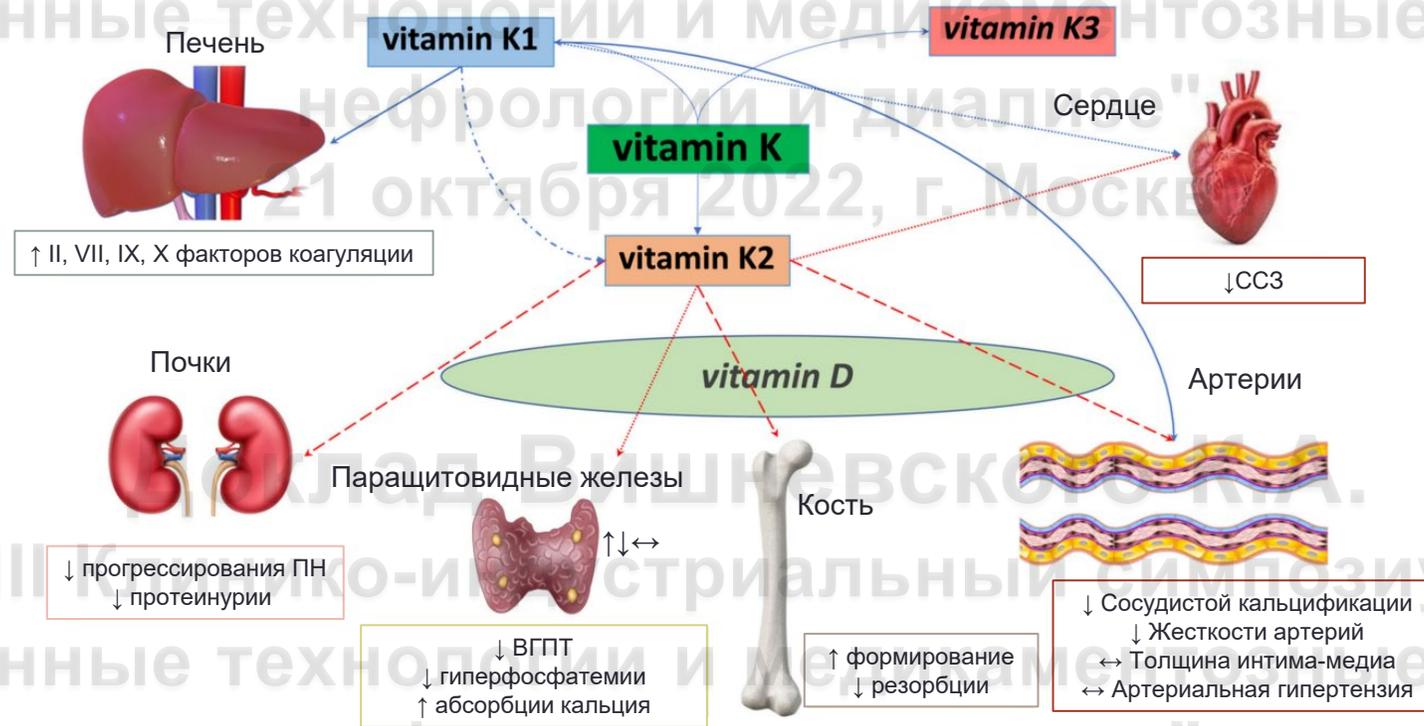
# Возможности при ХБП С 3-4: кальцифедиол с пролонгированным высвобождением (extended-release calciferol, ERC)



ERC увеличивает уровень циркулирующего 25-ОН витамина D дозозависимым образом и снижает уровень паратиреоидного гормона в клинически значимой степени, сравнимой с тем, что может быть достигнуто при введении активных аналогов витамина D, хотя и с более низким риском гиперкальциемии и гиперфосфатемии.



# Витамин К и возможности его применения



- **Вывод авторов:** Витамин К может выступать в качестве возможного маркера повреждения почек, сердечно-сосудистых заболеваний и костей у пациентов с ХБП и может иметь лечебный эффект в этих клинических состояниях. Стратегии лечения остеопороза, связанного с ХБП, и сердечно-сосудистых заболеваний должны включать добавки витамина К. Однако необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования для оценки безопасности и адекватной дозировки



# Возможно, один из ключевых элементов: магний

## Патофизиологические эффекты гипомагниемии

Прогрессирующий атеросклероз

Провоспалительный эффект

Избыточный синтез тромбоксана

Избыточный синтез цитокинов, оксида азота

Избыточный синтез альдостерона

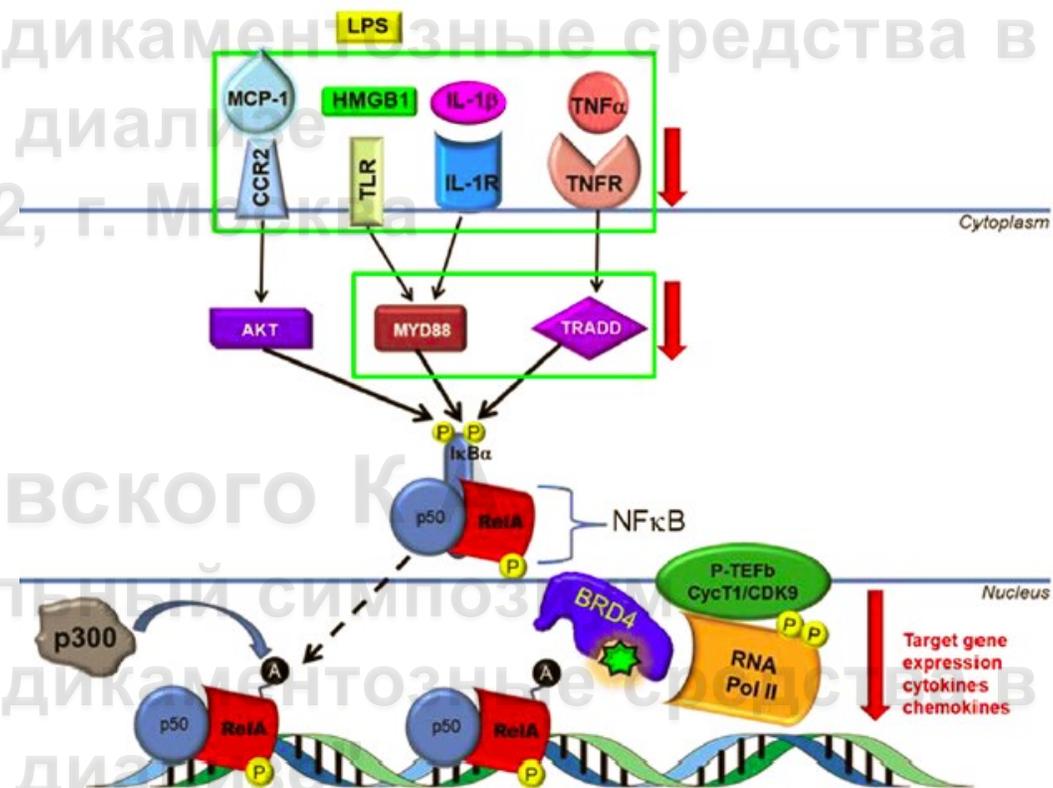
Гиперактивность симпатической нервной системы

Нарушения гомеостаза магния, наряду с кальцием и фосфором, являются частью патогенеза МХН-ХБП, обуславливая прогрессирование уремической кардиомиопатии, кальцификации сосудов, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также может коррелировать с повышенным риском переломов

**Вывод авторов:** У пациентов с ХБП уровень Mg в сыворотке крови **от 1,9 до 2,1 мг/дл (0,78-0,86 ммоль/л)** может снизить риск смертности от всех причин. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и унификации этих результатов, которые могли бы быть полезны при разработке более адекватного и персонализированного лечения пациентов с ХБП

# Эпигенетическая терапия МКН-ХБП как возможность

Апабеталон – первый селективный ингибитор белков бромодомена и экстра-терминального домена (BET) – группы белков, которые регулируют активность генов без изменения последовательности ДНК (эпигенетические белки). Препятствует воспалению, кальцификации сосудов и фиброзу, прямо и косвенно ингибирует экспрессию и активность щелочной фосфатазы

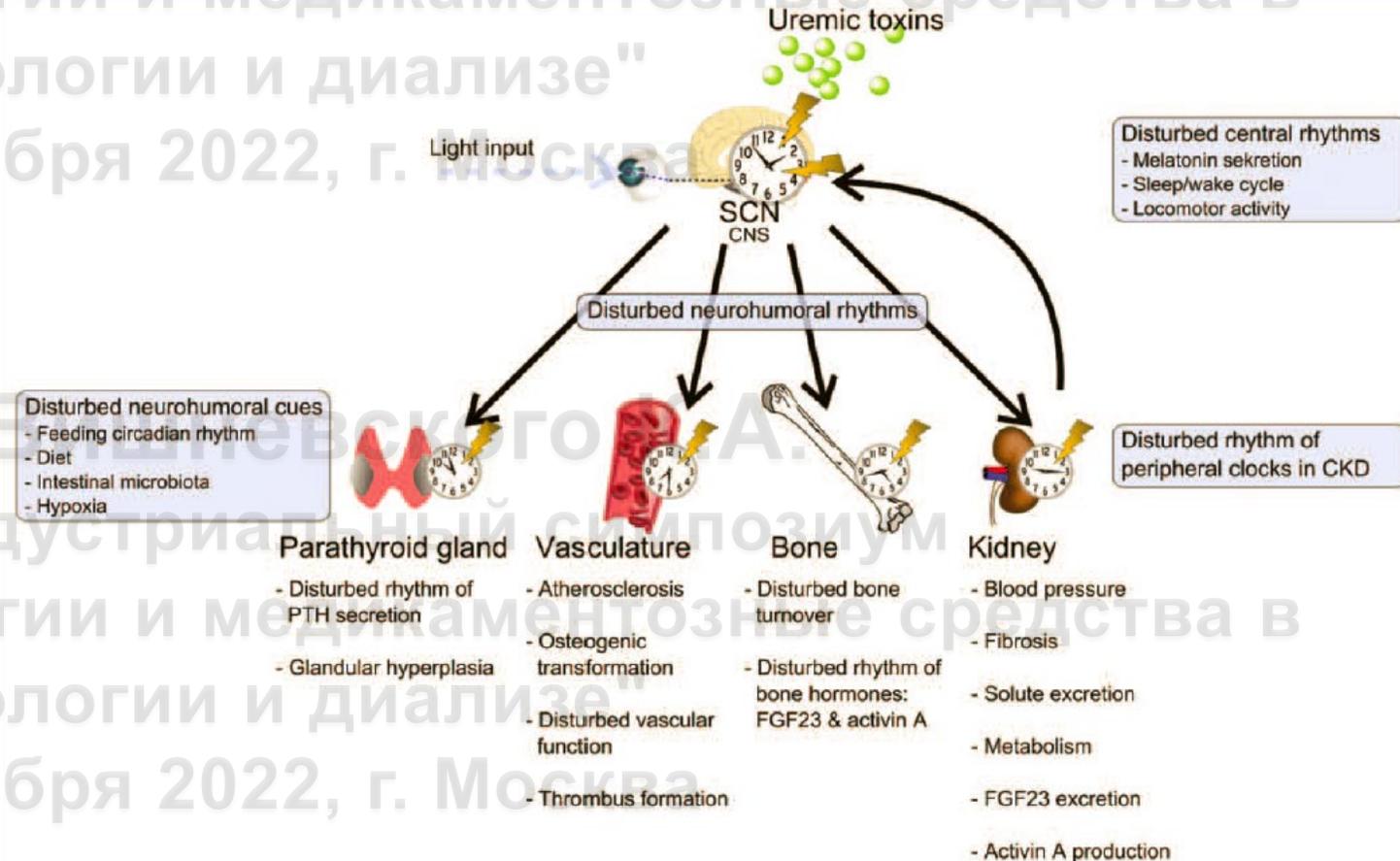


21 октября 2022, г. Москва

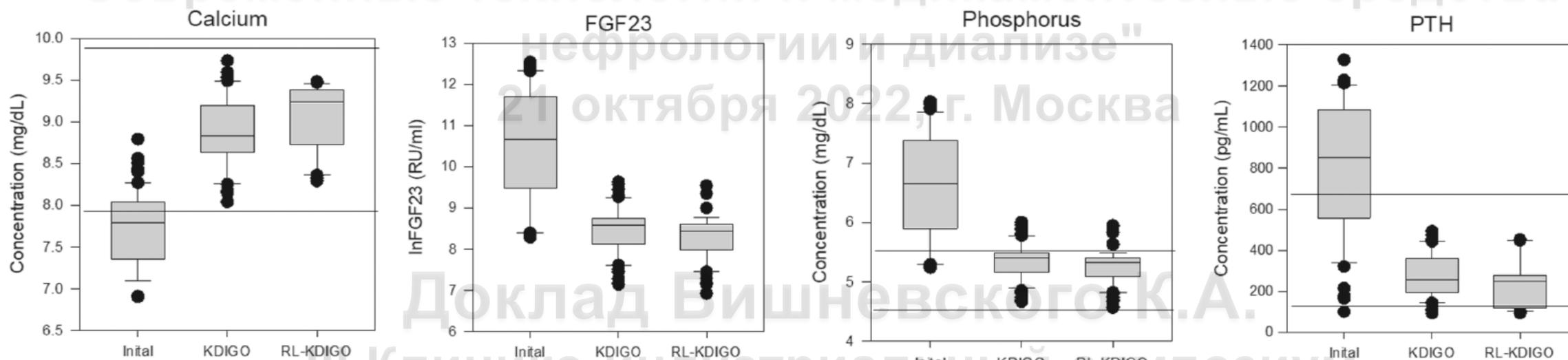
# Нарушение циркадных ритмов и МКН-ХБП: ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОТЕРАПИИ



- Ритмы метаболизма, гормональной секреции, сердечно-сосудистой функции и ремоделирования костей контролируются молекулярными циркадными часами. ХБП нарушает регуляцию молекулярных циркадных часов главного циркадного водителя ритма в гипоталамусе и периферических часов в тканях, пораженных ХБП-МКН. При ХБП продемонстрированы нарушения циркадианного ритма активина А, а также FGF 23, ПТГ, фосфатов. Хронотерапия может быть актуальным и важным новым подходом к будущему лечению ХБП-МКН и требует дальнейшего изучения



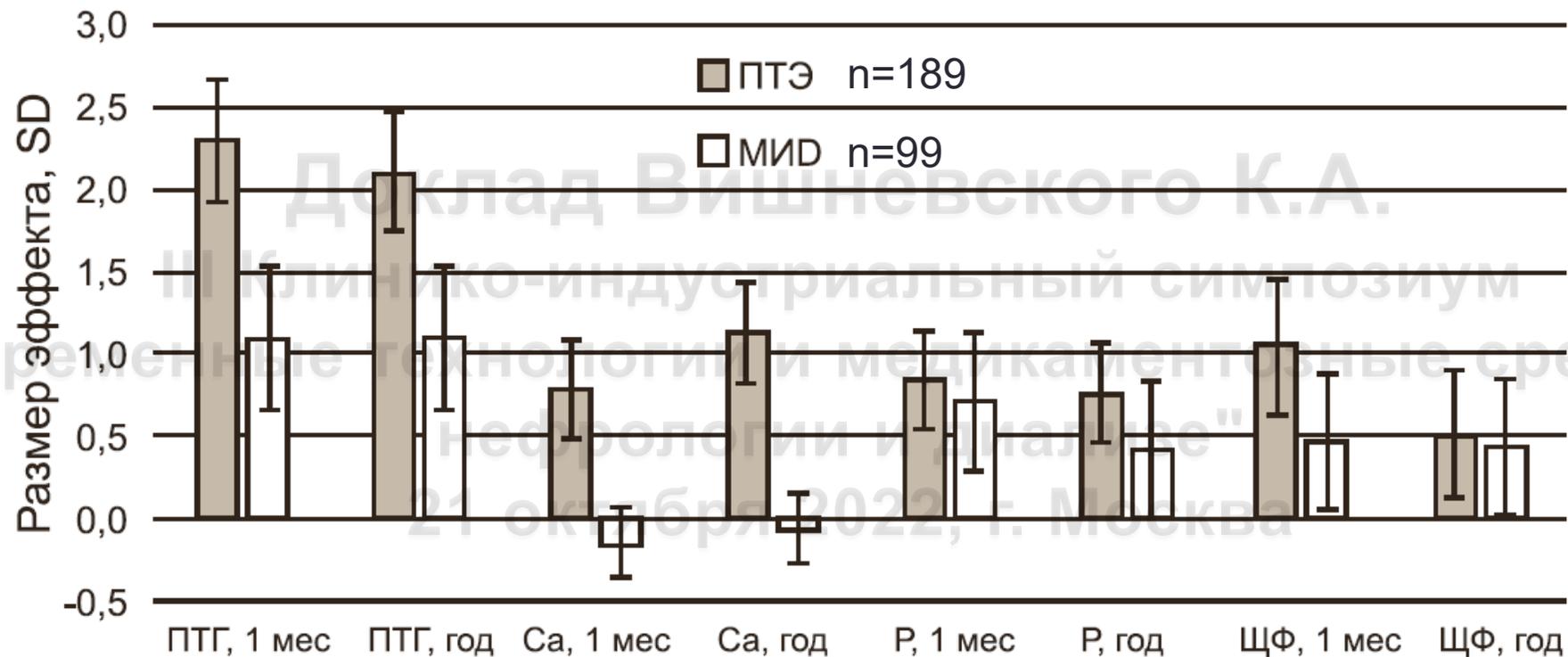
# Возможности искусственного интеллекта в терапии МХН-ХБП



**Вывод авторов:** Применение алгоритмов искусственного интеллекта в терапии МХН позволяет эффективно достичь рекомендуемых показателей даже у пациентов с низким комплайнсом

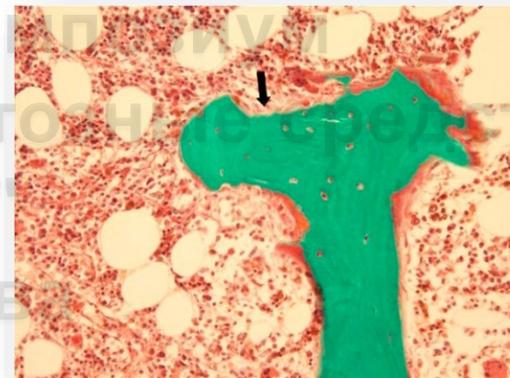
# Очевидная и доступная возможность: местные инъекции витамина Д

Размер эффекта в отношении достижения целевых значений большинства лабораторных маркеров МХН-ХБП в соответствующих популяциях диализных пациентов оказывается сопоставим с выполнением паратиреоидэктомии



# Адинамическая болезнь кости: главное – не упустить возможность предотвратить

- Прямые факторы риска:
  - ФСП на основе кальция
  - Аналоги витамина D
  - Кальцимиметики
  - Перитонеальный диализ
  - Диализный раствор с высоким содержанием кальция
  - Остеопороз, вызванный глюкокортикоидами
  - Использование бисфосфонатов
  - Диабет
  - Постменопаузальное состояние
  - Гипогонадизм
  - Пожилой возраст
  - Нарушения питания
  - Паратиреоидэктомия
  - Системное воспаление



Возможности терапии ограничены:

- Отмена ФСП на основе Са, витамина D, кальцимиметиков
- Низкокальциевый диализат
- Терипаратид?
- Абалопаратид?
- Ромосозумаб?
- Ронакалерет?



# Возможности комплексной терапии, персонализации и продуктивного взаимодействия

## Пациент:

- Узнает о МКН, рисках прогрессирования, осложнениях
- Узнает о диете, режиме диализа и медикаментах
- Обсуждает проблемы в группе

Информированный и мотивированный пациент

## Семья:

- Поощряет приверженность диете, режиму диализа и приема медикаментов

Персонализация лечения МКН

Продуктивное взаимодействие

Улучшение течения МКН-ХБП

## Нефролог:

- Индивидуально назначает режим диализа, диету и медикаменты
- Обучает пациента
- Контролирует соблюдение назначений

## Медсестра:

- Обучает пациента
- Контролирует данные лабораторных анализов
- Контролирует соблюдение назначений

Подготовленная, активная группа специалистов

## Диетолог:

- Обучает пациента
- Соотносит нутритивные потребности пациента с рациональным выбором питания

## Социальный работник:

- Помогает решить проблемы комплайенса, сложности в получении лекарств

# Главное – не упустить возможности

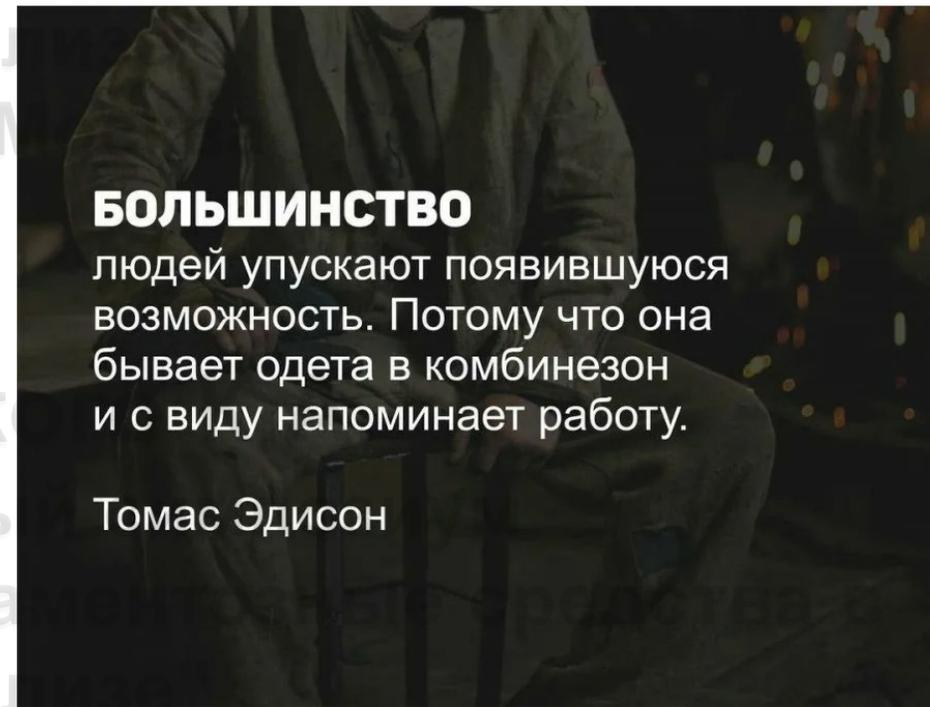
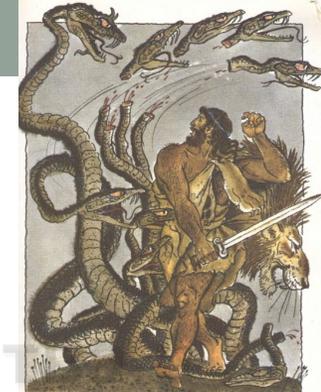
Доклад Вишневецкого К.А.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства

нефрологии и диализа

21 октября 2022, г. Москва



## **БОЛЬШИНСТВО**

людей упускают появившуюся возможность. Потому что она бывает одета в комбинезон и с виду напоминает работу.

Томас Эдисон

21 октября 2022, г. Москва