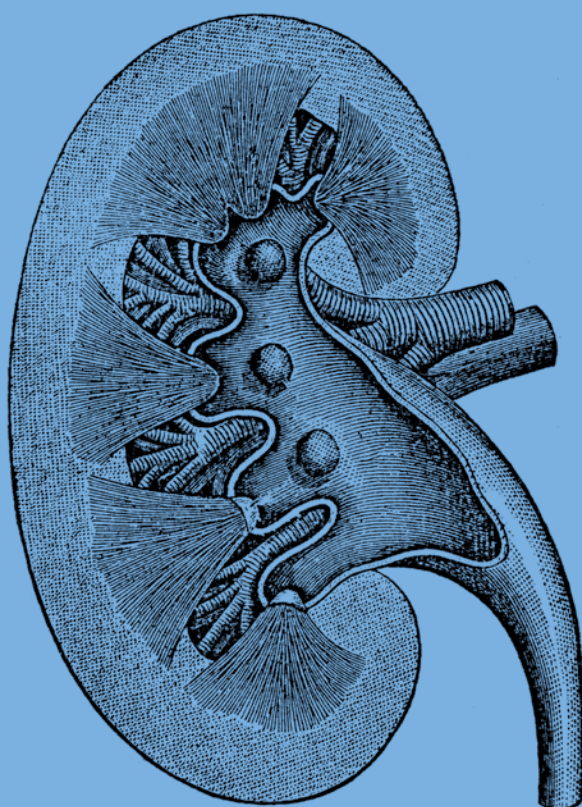


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **24** **ТОМ 21**
2025



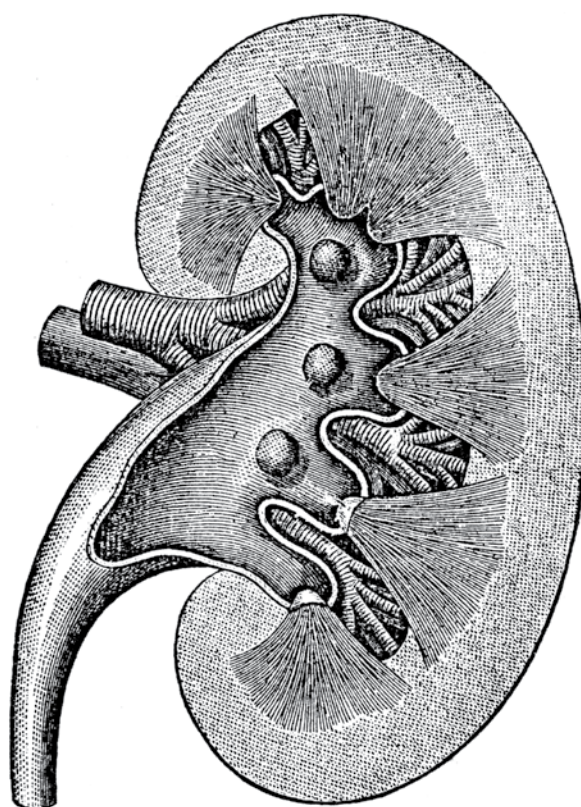
УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ № 2

Хроническая болезнь
почек
и минеральный гомеостаз:
роль генетики

6

Управление
минеральным обменом
при профилактике
сосудистой
кальцификации

16



О подходах к лечению
доброкачественной
гиперплазии
предстательной железы

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Включи зелёный



Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини

100 капсул

1 капсула
в сутки²

✓ **БЫСТРОЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ***

Для лечения дизурических расстройств
при доброкачественной гиперплазии
предстательной железы²

Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии³

*Альфа 1-адреноблокаторы считаются препаратами первой линии в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин благодаря быстрому началу действия, хорошей эффективности, а также низким частоте и тяжести побочных явлений. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов – EAU 2025: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management> (дата обращения 06.03.2025).

¹. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 05.03.2025) (Электронный ресурс) – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelimits.aspx> (дата обращения 05.03.2025). ². Смотрите полную информацию о лекарственном препарате Профлосин®, пройдя по ссылке через QR-код. ³. https://csm.inzdrav.gov.ru/preview-ci/6_2 – Клинические рекомендации «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы», 2024, раздел 3 «Лечение» (дата обращения 05.03.2025). *Учитывая прогрессирующий характер данного заболевания, медикаментозную терапию СНМП следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента).

Базовая информация по медицинскому применению препарата Профлосин®

Показания к применению: препарат Профлосин® показан к применению у взрослых мужчин. Лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тамсулозину (в том числе, наличие лекарственного ангионевротического отека в анамнезе) или к любому из вспомогательных веществ (целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), триэтилцитрат, тальк; краситель железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый (E 172), желатин, индигокармин (E 132), краситель железа оксид черный (E 172)); ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность тяжелой степени; возраст до 18 лет. **Режим дозирования и способ применения:** по 1 капсуле (0,4 мг) 1 раз в сутки. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач. Внутрь, после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. **Нежелательные реакции:** Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии тамсулозином, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны нервной системы:** часто: головокружение; нечасто: головная боль; редко: обморочные состояния. **Нарушения со стороны органа зрения:** частота неизвестна: нечеткость зрения, нарушения зрения. **Нарушения со стороны сердца:** нечасто: «ощущение сердцебиения». **Нарушения со стороны сосудов:** нечасто: ортостатическая гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения:** нечасто: ринит; частота неизвестна: эпистаксис (носовое кровотечение). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** нечасто: запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна: сухость во рту. **Нарушения со стороны половых органов и грудной железы:** часто: нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция. очень редко: приапизм. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко: ангионевротический отек; очень редко: синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна: многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, реакции светочувствительности. **Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:** часто: нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция; очень редко: приапизм. Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто: астения; частота неизвестна: дискомфорт в груди. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

РЕКЛАМА



Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате Профлосин®,
используя QR-код

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.
Если у вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом
на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com
RU-PROF-03-2025-v01-print утверждено 03.04.2025



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 24.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОМАНОВА
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2025.
Volume 21. Issue 24.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Urology and Nephrology’
A. ROMANOVA
(a.romanova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEY, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. ДИ МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Ф.Т. АГЕЕВ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
В.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК, О.М. МАСЛОВА,
А.М. МКРТУМЯН, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ШЧЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия
Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУКHOVA,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, N.S. TATAURSHCHIKOVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, F.T. AGEEV, YU.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, YU.A. VASYUK, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVOVA, YA.L. GABINSKY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
YU.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, ZH.D. KOBALAVA,
V.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, YU.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK, O.M. MASLOVA,
A.M. MKRTUMYAN, D.B. NIKITYUK, N.KH. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.SH. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, E.V. SHLYAKHTO, M.YU. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry
Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА, Е. ПЕРВУШИНА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, Ye. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA, Ye. PERVUSHINA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Обзор

С.А. БОЛЬШАКОВ, Е.В. ШУТОВ, А.С. ЗЫКОВА,
Д.В. СЛЕПУХОВА, И.М. ПУШКАРЬ, Д.Д. ДОЛИДЗЕ
Вторичный гиперпаратиреоз, синдром минерально-костных
нарушений и сосудистая кальцификация у больных
хронической болезнью почек: влияние генетического
разнообразия 6

А.С. ЗЫКОВА, Е.В. ШУТОВ, С.А. БОЛЬШАКОВ,
Д.В. СЛЕПУХОВА, Д.Д. ДОЛИДЗЕ
Коррекция гиперфосфатемии и не только:
комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала
в лечении минерально-костных нарушений у пациентов
с терминальной стадией хронической болезни почек 16

Медицинский форум

Современные подходы к лечению доброкачественной
гиперплазии предстательной железы:
от медикаментозной терапии до малоинвазивных технологий 28

Эффективна ли диета при мочекаменной болезни? 30

Contents

Review

S.A. BOLSHAKOV, E.V. SHUTOV, A.S. ZYKOVA,
D.V. SLEPUKHOVA, I.M. PUSHKAR, D.D. DOLIDZE
The Influence of Genetic Diversity on the Progress of Secondary
Hyperparathyroidism, Mineral-bone Disorder Syndrome
and Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney
Disease

A.S. ZYKOVA, E.V. SHUTOV, S.A. BOLSHAKOV, D.V.
SLEPUKHOVA, D.D. DOLIDZE
Managing Hyperphosphatemia and Beyond:
Sucroferric Oxyhydroxide in the Treatment
of Mineral and Bone Disorders in Dialysis
Patients

Medical forum

Modern approaches to the treatment
of benign prostatic hyperplasia:
from medication therapy to minimally invasive technologies

Is the diet effective for urolithiasis?

**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ,
ДОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ
ОТ ЛЮБЫХ ПРИЧИН У ПАЦИЕНТОВ С ХБП^{*,1-2}**

форсига
(диглицифосин) таблетки 10 мг

↓39%

Стойкое снижение
рСКФ $\geq 50\%$, ТПН, почечная
или сердечно-сосудистая
смерть²

OR 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72)
p < 0,001

↓31%

Смерть от любых причин²

OR 0,69 (95% ДИ 0,53-0,88)
p = 0,004

**1 таблетка
10 мг¹**

1 раз
в сутки¹

**без
титрации¹**

**включен
в ЖНВЛП³**

3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2426-р.



Общая характеристика
лекарственного препарата
Фосфин (данальфосфин)

Life insurance premiums

AstraZeneca 

¹ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

³ Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

Вторичный гиперпаратиреоз, синдром минерально-костных нарушений и сосудистая кальцификация у больных хронической болезнью почек: влияние генетического разнообразия

С.А. Большаков¹, Е.В. Шутов^{1,2}, А.С. Зыкова^{1,3}, Д.В. Слепухова¹,
И.М. Пушкарь¹, Д.Д. Долидзе¹

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Большаков С.А., Шутов Е.В., Зыкова А.С., Слепухова Д.В., Пушкарь И.М., Долидзе Д.Д. Вторичный гиперпаратиреоз, синдром минерально-костных нарушений и сосудистая кальцификация у больных хронической болезнью почек: влияние генетического разнообразия. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (24): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-24-6-14

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой сложное и тяжелое заболевание, являясь к тому же одним из самых распространенных в мире. По последним оценкам, до 10–20% населения всего мира страдает ХБП. Характерными осложнениями ХБП являются артериальная гипертензия, анемия, метаболический ацидоз и минерально-костные нарушения (МКН). Патофизиологически ХБП–МКН представляет собой сложный многофакторный процесс, связанный с разнообразными биохимическими и гормональными нарушениями. Основные изменения при ХБП–МКН включают гиперфосфатемию, гипокальциемию, низкий уровень витамина D в сыворотке крови и повышенную секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). МКН и ВГПТ играют особо важную роль в повышении риска сердечно-сосудистых катастроф, прогрессировании ХБП и смерти, что требует контроля и эффективного лечения этих осложнений. В нашей статье мы уделили внимание тому, насколько генетическое разнообразие способно повлиять на прогрессирование, степень выраженности МКН и сосудистой кальцификации, а также ответ на лечение.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, одонуклеотидные полиморфизмы, сосудистая кальцификация

Введение

В настоящее время заболевания почек занимают третье место по темпам роста среди причин смерти в мире и остаются единственным неинфекционным заболеванием с постоянно растущей смертностью, учитывая поправку на возраст. По прогнозам, к 2040 г. хроническая болезнь почек (ХБП) станет пятой по значимости причиной летальности в мире. Рост населения, старение и увеличение числа людей с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и артериальной гипертензией (АГ) являются признанными факторами, влияющими на заболеваемость ХБП, особенно в регионах с развитой экономикой. ХБП

диагностируют у каждого третьего человека с диабетом и у каждого пятого с АГ в странах с высоким уровнем дохода. Можно предположить, что сосредоточение усилий на борьбе с диабетом и ССЗ снизит растущее бремя ХБП. В настоящее время глобальная распространенность заболеваний почек достигает 850 млн человек, что составляет более 10% населения мира, к этому следует добавить глобальное бремя острого повреждения почек [1]. Минеральный гомеостаз – сложно регулируемый процесс, в котором почки играют важную роль. Развитие и прогрессирование ХБП приводит к серьезным нарушениям в поддержании обмена кальция (Ca) и фос-

фора (Р). Выражение «хроническая болезнь почек – минеральные и костные нарушения» объединяет все изменения, связанные с началом ХБП (биохимические изменения, ренальную остеодистрофию и внекостные кальцификации).

Паращитовидные железы играют центральную роль в минеральном гомеостазе. В норме даже небольшие колебания уровня Са в сыворотке крови обнаруживают с помощью рецептора, чувствительного к Са (CaSR), расположенного на поверхности клеток паращитовидных желез, которые в ответ на низкий уровень Са выделяют паратиреоидный гормон (ПТГ). ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, высвобождая ионы Са и Р во внеклеточное пространство.

В почках ПТГ стимулирует синтез кальцитриола (1,25(ОН)D3), который в свою очередь способствует всасыванию Са и Р в кишечнике. ПТГ, стимулируя канальцевую реабсорбцию, снижает почечную экскрецию Са, одновременно вызывая повышенную фосфатурию. В совокупности эти действия в основном направлены на строгое поддержание соответствующих концентраций Са. Концентрация Р регулируется преимущественно фактором роста фибробластов 23 (FGF-23), который уменьшает канальцевую реабсорбцию Р. Функция паращитовидных желез подавляется высокими уровнями Са, 1,25(ОН)D3 и FGF-23, а их снижение является мощным фактором для возникновения и прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Характерным осложнением ВГПТ является кальцификация сосудов, она характеризуется аномальным отложением солей фосфата Са в средней оболочке кровеносных сосудов. Кальцификация сосудистой стенки – это активный, строго регулируемый и сложный биологический процесс, который опосредован генетикой, эпигенетикой, нарушением минерального обмена, дисбиозом микробиоты кишечника, влиянием паратормонов и активацией клеточных сигнальных путей. Сосудистая кальцификация (СК) поражает до 60% всех пациентов с додиализной ХБП и еще чаще встречается у больных, находящихся на гемодиализе [2]. Воспаление, СК и окислительный стресс доказанно являются сильными дополнительными факторами риска сердечно-сосудистой смертности в популяции с ХБП, помимо традиционных факторов по Фрамингемской шкале, частично объясняя чрезмерно высокую сердечно-сосудистую заболеваемость в этой группе [3].

К преобладающей форме СК при ХБП относят медальную форму, при которой важную роль играют гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. ГМК – самые многочисленные клетки артериальной сосудистой стенки, обладающие сократительным фенотипом и играющие важную роль в поддержании функции сосудов. Однако ГМК не являются полностью дифференцированными и сохраняют высокую степень фенотипической пластичности.

Механические и химические стрессы способствуют необратимой фенотипической трансформации ГМК, заключающейся в потере их гладкомышечных фенотипических маркеров, приобретении остеогенного

секреторного фенотипа с усилением регуляции генов, специфичных для костей, с помощью RUNX2 (фактор транскрипции, связанный с runt 2), BMP-2 (костный морфогенетический белок 2), OPN (остеопонтин), остеокальцин и ламин А щелочной фосфатазы (ЩФ), и в подавлении действия ингибиторов СК, таких как SOST (склеростин), Fetuin-A и MGP (матриксный Gla-белок). Дедифференцированные ГМК способны иметь различные клеточные фенотипы, например макрофагоподобный, миофибробластоподобный и остеохондрогенный [4].

Трансдифференцировка ГМК в остеохондрогенные клетки координируется сложной сетью внутриклеточных сигнальных путей, таких как ядерный фактор каппа би (NF-kB); активатор рецептора лиганда NF-kB (RANKL); Wnt-β-катенин; митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) p38; сигнальный путь, индуцируемый кальцием; ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1). Кроме того, трансдифференцировка может быть опосредована внеклеточными сигнально-регулируемыми киназами 1 и 2 (ERK1/2) [5, 6]. Остеохондрогенные ГМК характеризуются потерей маркеров сократимости и увеличением количества остеохондрогенных маркеров (RUNX2, ЩФ, SOX9 (SRV-Box транскрипционного фактора 9), BMP-2). Кальцификация связана с механизмами клеточного старения, приобретением сенесцентного фенотипа [7].

Трансдифференцированные ГМК поддерживают рост кристаллов гидроксиапатита в стенке сосуда, в конечном итоге приводя к кальцификации. Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, хроническое воспаление, уремия, пролиферация и апоптоз ГМК сосудов, потеря ингибиторов минерализации, усиление ремоделирования внеклеточного матрикса и высвобождение кальцифицирующих внеклеточных везикул являются наиболее важными факторами, способствующими СК. Результаты нескольких исследований продемонстрировали высокий потенциал к индукции трансдифференцировки ГМК в сыворотке крови пациентов с уремией и выраженной СК *in vitro* [8–10]. Несмотря на многочисленные исследования, выявление целого ряда молекулярных механизмов, связанных с кальцификацией сосудистого русла, изучение этого процесса продолжают ученые всего мира. Зарегистрированного эффективного терапевтического подхода к лечению СК на сегодняшний день не существует.

В клинической практике мы можем наблюдать значительные различия в степени выраженности СК у пациентов с одной и той же стадией ХБП или находящихся на гемодиализе, а также при ответе на медикаментозную терапию. Действительно, в таких сложных патологических процессах, как кальцификация артерий, могут принимать участие сразу несколько генов, predisполагающих к развитию определенного фенотипа, и каждый из них вносит свой вклад. Генетические факторы, в том числе те, которые опосредуют остеохондрогенную дифференцировку, рост клеток сосудов и воспаление, являются «кусочками пазла» в процессе кальцификации интимы при атеросклерозе и кальцификации средней

оболочки артерий при ХБП, диабете и старении [11–13]. В нашем обзоре мы обратили внимание на результаты современных исследований, посвященных изучению однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов, кодирующих белки, участвующих непосредственно и косвенно в сложном процессе СК. Большинство из них мы выбрали для исследования у больных на программном гемодиализе, наблюдающихся в нашем центре.

Рецептор витамина D

Витамин D — жирорастворимый витамин. Его открытие относят к первой половине XX века, и, несмотря на то что его до сих пор называют витамином, хорошо известно, что на самом деле это прогормон со сложной эндокринной регуляцией [14]. Он связывается с цитозольными рецепторами, расположенными в основном в клетках кишечника и остеоцитах, но также и в некоторых других тканях, таких как мышечные клетки, кроветворные клетки и головной мозг. Витамин D транспортируется в ядро клетки, где способен взаимодействовать с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и модулировать экспрессию более 900 генов [15].

Самое большое влияние витамин D оказывает на метаболизм Ca и минерализацию костей; однако он также участвует в ряде физиологических и патологических процессов, таких как рак, иммунная модуляция, ССЗ и метаболический синдром. Большинство эффектов витамина D опосредуются рецепторами VDR, которые способны регулировать большое количество генов-мишеней, влияя, следовательно, на многие клеточные процессы [16]. Интересно, что рецепторы витамина D экспрессируются практически во всех типах клеток человека и, как было установлено, модулируют транскрипцию примерно 3% генов человека [17].

Ген рецептора витамина D расположен на 12-й хромосоме и играет ключевую роль в регулировании гомеостаза Ca и P, метаболизма костной ткани и синтеза кальцитриола (активной формы витамина D) [18]. Значимость изучения полиморфизмов гена *VDR* в контексте терминальной стадии почечной недостаточности и гемодиализа заключается в их потенциальной способности служить генетическими маркерами для стратификации риска заболевания, прогнозирования и разработки персонализированных подходов к лечению [19, 20]. В ходе нескольких исследований были выявлены сотни полиморфизмов в гене рецептора витамина D, но их функциональное значение до сих пор во многом неизвестно. Наиболее изученные полиморфные участки в гене *VDR* распознаются эндонуклеазами рестрикции *TaqI*, *BsmI*, *ApaI* и *FokI*, в честь которых они и названы. Эти полиморфизмы тесно связаны с различными заболеваниями, а также с гомеостатическими процессами, такими как минерализация костей и дисбаланс Ca [21].

Появляется все больше доказательств потенциальной роли полиморфизмов *VDR* в развитии огромного количества заболеваний, таких как АГ, неалкогольная жировая болезнь печени, рак, ожирение и множество других. Проведено большое число исследований по изучению

различных полиморфизмов гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI*) и их связи с клиническими проявлениями, такими как повышение уровня ПТГ, снижение минеральной плотности костной ткани, развитие ВГПТ или ренальная остеодистрофия. Полученные данные свидетельствуют о том, что определенные полиморфизмы гена *VDR*, в частности генотип *ApaI* AA, генотип *BsmI* BB, генотип *TaqI* TT и генотип *FokI* FF, могут способствовать развитию вышеперечисленных заболеваний, влияя на уровни ПТГ, маркеры восстановления костной ткани и чувствительность к витамину D [21].

FokI (*rs10735810*, также известный как *rs2228570*) расположен в экзоне 2 и представляет собой замену нуклеотида C на T: нуклеотид T также называют аллелем f, а нуклеотид C — аллелем F. Наличие сайта F приводит к укорочению белка на три аминокислоты, что характеризуется повышенной транскрипционной активностью. *FokI*, в частности аллель F, помимо функциональных последствий для структуры рецептора витамина D, связан с более низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [22].

TaqI (*rs731236*) расположен в 9-м экзоне гена *VDR* и представляет собой замену T на C. Нуклеотид T определяется как аллель T, а нуклеотид C соответствует аллели t. Этот полиморфизм возникает в CpG-островке, что влияет на статус метилирования. Генотип *TaqI* tt демонстрировал тенденцию к более высокому уровню ПТГ у пациентов на гемодиализе [23].

BsmI (*rs1544410*) расположен в интроне 8-го гена и представляет собой замену нуклеотида A на G; нуклеотид A соответствует аллелю B, а нуклеотид G — аллелю b. Этот полиморфизм влияет на стабильность транскрипта. Было обнаружено, что он также влияет на вариативность вызванного ультрафиолетовым облучением увеличения уровня 25(OH)D [24]. Генотип *BsmI* bb был связан с более высоким уровнем ПТГ, более низким уровнем кальцитриола и более быстрым прогрессированием синдрома гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП до начала диализа и у реципиентов почечных трансплантатов [25]. *ApaI* (*rs7975232*) также находится в интроне 8-го гена и представляет собой замену C на A; (нуклеотид C называется аллелем A, а нуклеотид A — аллелем a). Несколько исследований показали, что генотип *ApaI* aa связан с более высоким уровнем ПТГ, повышенными маркерами костного обмена, такими как интактный остеокальцин, и более высоким риском ВГПТ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и гемодиализом [26].

Чувствительный к кальцию рецептор

Чувствительный к Ca рецептор (CaSR) состоит из 1078 аминокислот и относится к классу C суперсемейства рецепторов, ассоциированных с белком G (GPCR), молекулярной массой 120–160 кДа. Ген, кодирующий CaSR, расположен на хромосоме 3q21.1. Он взаимодействует с различными эндогенными агонистами и аллостерическими модуляторами и активирует множество состоящих из трех субъединиц гетеротримерных G-белков с четвертичной структурой, включая Gq/11, Gi/o, G12/13

и Gs [27]. Эти взаимодействия опосредуют широкий спектр физиологических и патологических функций. Семейство GPCR принимает участие в жизненно важных процессах, таких как сенсорное восприятие, иммунный ответ, регуляция гормонов, передача нервных импульсов. В наши дни примерно 35% всех представленных на рынке лекарств напрямую воздействуют на группу GPCR [28]. Ca^{2+} имеет решающее значение для множества биологических функций, включая минерализацию костной ткани, работу нейронов и нервно-мышечных синапсов, свертываемость крови и внутриклеточные процессы, такие как передача сигналов и синтез гормонов. Уровень Ca^{2+} строго регулируется с помощью гомеостатического механизма, включающего четыре ключевых элемента: паращитовидную железу, почки, тонкую кишку и кости, при этом CaSR экспрессируется в различных тканях, включая паращитовидную железу, почки, кости и молочные железы [29].

Мутации CaSR-рецептора и его сигнальных партнеров могут приводить к нарушениям кальциевого баланса. Мутации зародышевой линии, вызывающие потерю или усиление функции в генах, кодирующих шаперонные белки CaSR, имеют большое значение для регуляции Ca. Эти миссенс-мутации могут приводить к наследственным заболеваниям, таким как семейная гипокальциурическая гиперкальциемия или аутосомно-доминантная гипокальциемия, характеризующиеся аномальным метаболизмом Ca [30]. Эти нарушения подчеркивают важнейшую роль CaSR в регулировании гомеостаза Ca и его потенциал как терапевтической мишени, в частности при таком заболевании, как ВГПТ.

Клинический интерес представляют потенциальная роль однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена CaSR в ответе на медикаментозную терапию ВГПТ и вариативность клинических проявлений. По результатам крупного полногеномного сканирования почти 13 тыс. человек обнаружено, что CaSR являлся наиболее значимым локусом, влияющим на концентрацию Ca в сыворотке крови. Наиболее сильное влияние было обнаружено для *rs1801725*, *A986S* [31]. Исследования *in vitro* показали, что мутации в С-концевом хвосте гена могут влиять на несколько аспектов функции CaSR, таких как передача сигнала, внутриклеточный транспорт и экспрессия на клеточной поверхности. Однако в наши дни до конца неясно, приводит ли эта замена к клинически значимым функциональным проявлениям, так как результаты проведенных исследований противоречивы [32, 33]. В другом исследовании было продемонстрировано, что полиморфизм *rs1042636* (*G990R*) и интрона 5 тесно связаны с величиной секреции и деградации ПТГ, а также с клинической тяжестью заболевания первичным гиперпаратиреозом. Так, уровни интактного ПТГ и ЦФ в сыворотке крови были значительно выше, а уровень Р ниже в группе RR, чем в группе GG [34]. S. Jeong и соавт. в своем исследовании показали, что замена А на G *rs1042636* гена CaSR снижала риск отсутствия ответа на терапию цинакальцетом на 93%, тогда как замена С на Т *rs1802757* гена CaSR увеличивала риск отсутствия ответа примерно

в 8 раз. По результатам исследования предположили, что пациенты с ХБП, у которых есть аллель Т в *rs1802757* и/или гаплотип АТТ в *rs1042646*, *rs10190* и *rs1802757*, имеют более высокий риск неэффективности лечения цинакальцетом и могут быть кандидатами на паратиреоидэктомию [35]. Таким образом, более широкое исследование SNP CaSR может иметь положительный фармакоэкономический эффект, учитывая стоимость медикаментозной терапии для данной группы пациентов.

Матриксный Gla-белок

Матриксный Gla-белок (MGP) – один из наиболее мощных ингибиторов СК в организме человека. Он относится к семейству GLA-белков и синтезируется клетками гладкой мускулатуры сосудов. MGP содержит пять остатков глутамата, которые карбоксилируются при непосредственном участии витамина К. В карбоксилированной активной форме MGP действует в качестве ингибитора кальцификации. В таком активированном состоянии MGP связывается с солями Ca, влияя тем самым на процессы кальцификации. Важная роль данного белка в кальцификации была подтверждена в исследовании на мышах с нокаутированным геном MGP. Мыши, у которых отсутствовал MGP, выживали при появлении на свет, но умирали в течение двух месяцев вследствие разрыва кальцинированных артерий [36]. Интересным фактом является то, что избыток некарбоксилированного MGP, который связан с дефицитом витамина К (часто наблюдаемого в группе больных ХБП [37]), ассоциирован с СК, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [38].

Ген MGP расположен на коротком плече 12-й хромосомы (*12p12.3*). В настоящее время описано более 120 SNP в гене MGP человека. Из этих нуклеотидов, в соответствии с их ассоциацией с различными заболеваниями, наиболее изученными являются три типа: *T-138* → *C* (*rs1800802*); *G-7* → *A* (*rs1800801*); *Thr83* → *Ala* (*rs4236*). По результатам множества проведенных исследований однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP *rs1800801*, *rs1800802*, *rs4236* были обнаружены интересные взаимосвязи с выраженностью СК, иногда с противоречивыми результатами. В одном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что у пациентов на гемодиализе с генотипом *CC* MGP *rs1800802* прогрессирование кальцификации сосудов происходило значительно медленнее, чем у пациентов с генотипом *CT* или *TT* [39]. В другом исследовании было продемонстрировано, что у мужчин северо-европейской популяции гомозиготные носители минорного аллеля *rs1800801*, *rs1800802*, *rs4236* связаны с меньшей выраженностью кальцификации коронарных артерий по сравнению с носителями доминантного аллеля [40]. Группа ученых из Швеции, Нидерландов и Бельгии выявила, что показатели СК значительно различались в зависимости от генотипа *rs1800801*. У 50% гомозигот *C* была умеренная или выраженная кальцификация по сравнению со слабовыраженной у пациентов с генотипами *CT* и *TT*. Схожие закономер-

ности наблюдали у пациентов гомозигот *T* по аллелю *rs4236* [41]. Проведенный метаанализ, включавший в себя 23 исследования с выборкой более чем 10 000 человек, показал, что только полиморфизм *rs1800801* был значимо связан с риском СК и атеросклероза. При этом значимой эта связь была среди европейской популяции, но не среди азиатской. Было показано, что вариант *rs1800801 A* примерно в 1,5 раза более активен в клетках гладкой мускулатуры сосудов, чем вариант *G*. Аллель *A* чаще встречается у пациентов с кальцификацией сосудов и перенесенными в анамнезе сердечно-сосудистыми осложнениями [42]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь вариаций SNP гена *MGP* с риском и динамикой развития ХБП, кальцификацией, сердечно-сосудистыми исходами [43]. Однако это требует дальнейшего изучения, в особенности в когорте пациентов с ХБП.

Метилентетрагидрофолатредуктаза

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — ключевой регуляторный фермент в одноуглеродном цикле. Этот фермент необходим для метаболизма метионина, фолиевой кислоты и РНК, а также для производства белков, ДНК и РНК. Его роль заключается в восстановлении 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, который является преобладающей циркулирующей формой и донором углерода для реметилирования гомоцистеина в метионин. Органические реакции происходят при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфата и витамина рибофлавина в качестве кофакторов. Ген *MTHFR* располагается на 1-й хромосоме *1p36.22* [44].

Было выявлено множество вариантов гена *MTHFR*, среди которых наиболее изученным является вариант *C677T rs1801133*. Полиморфизм 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы связан со снижением активности фермента и повышением уровня гомоцистеина. Он приводит к замене валина на аланин в кодоне 222 и связан со снижением активности и повышенной термолабильностью фермента. Давние исследования показали, что люди гомозиготные (*TT*) и гетерозиготные (*CT*) по мутации *C667T* имеют значительно повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и более низкую концентрацию фермента MTHFR [45, 46]. Распространенность данного полиморфизма значительно варьируется в зависимости от этнической группы. Так, распространенность аллеля *T*, по результатам крупного метаанализа, составила 10,3% — у африканцев, 31,2% — у североамериканцев, 27,8% — у южноамериканцев, 19,7% — у азиатов, 20,5% — у австралийцев и 34,1% — у европейцев [47].

Многочисленные исследования показали, что полиморфизмы в гене *MTHFR*, особенно вариант *C677T*, связаны с повышенным риском развития ССЗ, АГ, диабета, избыточного веса и ожирения [48–50]. В том числе ряд метаанализов подтверждает значимую корреляцию между повышенным уровнем гомоцистеина, однонуклеотидными полиморфизмами *MTHFR* и ишемической болезнью сердца, тромбозом легочной артерии

и инсультом [51–53]. Гипергомоцистеинемия связывают с повышенным риском развития и прогрессирования атеросклероза из-за окислительного стресса и дисфункции эндотелия [54]. Гипергомоцистеинемия индуцирует повышение уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA), концентрация которого значительно повышается у больных ХБП. ADMA служит ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым отражая один из механизмов эндотелиальной дисфункции [44]. Однако поиск литературных данных об исследованиях, изучающих взаимосвязь полиморфизмов *MTHFR* с СК и ХБП, дает единичные результаты. В частности, было показано, что у пациентов с генотипом *TT rs1801133*, получающих гемодиализ, выраженность СК, определяемая стандартной рентгенологической методикой, выше, чем у пациентов с генотипами *CC* и *CT*. Также генотип *TT* был связан с повышенными жесткостью сосудов, определяемой по скорости пульсовой волны, и пульсовым давлением [55]. В другом исследовании выявлено, что пациенты с терминальной почечной недостаточностью и носители аллеля *T C667T* имеют более высокие риски развития инфаркта миокарда, инсульта, ампутации нижней конечности и летального исхода [56]. В азиатской популяции пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью также продемонстрирована связь полиморфизма *MTHFR 677C>T* с повышенным риском ССЗ [57]. Роль субстратов метионинового цикла в развитии СК вызывает все больший интерес и остается относительно малоизученной по сравнению с интимальной атеросклеротической кальцификацией. Взаимоотношения между гомоцистеином и его производными могут различными путями влиять на активность ферментов и сигнальных путей, участвующих в развитии медиальной СК [58, 59].

Белок Klotho

Белок Klotho (KL) — однопочечный мембранный белок массой 130 кДа из 1012 аминокислот с очень коротким внутриклеточным сегментом в 10 аминокислот. В основном вырабатывается в клетках почечных канальцев, но также был обнаружен в головном мозге, клетках эндотелия сосудов, коже и в циркулирующих клетках крови [60].

Впервые KL был обнаружен у мышей в 1997 г. У человека locus гена располагается в 13-й хромосоме. Дефицит белка вследствие нокаута гена приводит к развитию нескольких признаков старения, таких как задержка роста, заболевание почек, гиперфосфатемия, кальцификация сосудов, гипертрофия миокарда, фиброз органов и др. [61–63]. Повышенная экспрессия гена оказывает противоположное действие, увеличивая продолжительность жизни [64]. В организме человека белок может существовать в виде мембраносвязанного корцептора для фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) или в форме растворимого эндокринного медиатора с множеством функций [65]. Циркулирующий KL может образовываться в результате альтернативного сплайсинга РНК (секретируемый KL) и/или протеолитического расщепления трансмембранной формы KL

(растворимый KL). Основное защитное свойство белка в отношении СК заключается в участии в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в качестве кофактора FGF-23. Кроме этого, независимо от FGF-23 белок KL ингибирует минимум четыре известных метаболических пути, связанных со старением и СК. KL блокирует или подавляет действие трансформирующего фактора роста β , инсулиноподобного фактора роста 1, ядерного фактора κB и Wnt/ β -катенина. Примечательно, что до сих пор рецептор к растворимой форме s-Klotho, опосредующий его плеiotропные эффекты, так и не обнаружен.

Ученые изучали связь полиморфизмов гена *KL* с различными показателями здоровья. D. Friedman с соавт. выявили связь полиморфизма *rs577912* со смертностью у пациентов на гемодиализе. Генотип *CC* повышал риск смерти по сравнению с генотипами *AA* и *AC*. При этом риск был наиболее выражен у пациентов, не принимавших активированные формы витамина D [66]. В другом исследовании показано, что полиморфизм *rs1207568 G-395-A* гена *KL* связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений у детей, находящихся на гемодиализе. Высказано предположение о том, что выявление мутантного аллеля может быть использовано в качестве маркера развития терминальной стадии ХБП и предиктора *CC3* у детей [67]. S. Ichikawa с соавт. описали интересный случай тяжелого опухолевого кальциноза у 13-летней девочки, непосредственно вызванного выявленной миссенс-мутацией *rs577912 H193R*, в результате которой значительно снизилась экспрессия белка KL [68]. Также была подтверждена связь полиморфизма *rs495392 KL* с выраженностью кальцификации сонных и бедренных артерий независимо от возраста, пола, стадии ХБП и уровня артериального давления. У гетерозигот по данному полиморфизму риск сердечно-сосудистых событий был существенно ниже, чем у гомозигот [69].

Субъединица 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса

Кальцификация сосудов – активно регулируемый процесс, в котором в том числе участвуют витамин К-зависимые белки (ВКЗБ). Сам витамин К является незаменимым микроэлементом, содержащимся в пищевых продуктах, и играет важную роль в качестве кофактора для посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в некоторых белках. ВКЗБ включают в себя, помимо факторов, участвующих в каскаде свертывания крови (факторы II, VII, IX, X), и антикоагулянтов (белки C, S, Z), еще и белки, участвующие в минерализации костей и мягких тканей, такие как остеокальцин и уже рассмотренный нами выше MGP. Помимо указанных, обнаружены следующие ВКЗБ, такие как ген остановки роста 6 (*Gas-6*), трансмембранные белки *Gla* (*TMG3* и *TMG4*), богатые пролином белки *Gla* (*PRGP1* и *PRGP2*), богатый *Gla* белок (*GRP*), периостин и транскретин. Помимо уже рассмотренной роли MGP, *Gas-6* также влияет на состояние сосудов, воздействуя на апоптоз ГМК [70]. *GRP* регулирует внеклеточный метаболизм кальция,

концентрируясь в кальцифицированных областях [71]. В проведенных исследованиях на культуре ГМК сосудов крупного рогатого скота продемонстрировано, что витамин К дозозависимо ингибирует отложение кальция, а при добавлении витамина К к лечению бисфосфонатами усиливается экспрессия тропоэластина (использованного в качестве маркера экспрессии белков эластичных волокон). Кроме того, сочетание витамина К2 и бисфосфонатов ингибировало трансдифференцировку ГМК сосудов в остеохондрогенный фенотип [72, 73].

Субъединица 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (*VKORC1*) представляет собой фермент, участвующий в метаболизме витамина К, переводящий его из неактивной формы в активную. Ген *VKORC1* располагается на 16-й хромосоме (*16q11.2*). Нам удалось найти несколько исследований, посвященных связи полиморфизмов гена *VKORC1* с СК. Большинство из них подтверждает наличие этих взаимосвязей. Так, однонуклеотидный полиморфизм *C1173T (rs9934438)* гена *VKORC1* был достоверно связан с кальцификацией аорты. У носителей хотя бы одного аллеля *T* значимо повышался риск СК по сравнению с гомозиготами *CC*, в том числе у пациентов на программном гемодиализе [74, 75].

Y. Wang и соавт. обнаружили, что гаплотипы *VKORC1* могут служить новыми генетическими маркерами риска развития инсульта, ишемической болезни сердца и расслоения аорты. Наличие аллеля *C* в локусе +2255 (*rs2359612*) почти двукратно повышало риск сосудистых заболеваний. Пациенты с генотипами *CC* и *CT* имели более низкий уровень циркулирующего некарбоксилированного остеокальцина, что, вероятно, связано с кальцификацией сосудов [76]. Подобная связь была продемонстрирована и для полиморфизма *rs9923231* в исследовании M. Andreas и соавт. среди населения Австрии [77]. В наблюдательном проспективном исследовании у пациентов с 3–5-й стадиями ХБП R. Holden и соавт. продемонстрировали взаимосвязь генотипа *CG/GG rs8050894 VKORC1* с более высоким риском прогрессирования ХБП, выраженной кальцификацией коронарных артерий и худшей выживаемостью [78].

Заключение

Пациенты с хронической болезнью почек имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти в результате минеральных и костных нарушений, приводящих к развитию тяжелой кальцификации сосудов. Лечение данных пациентов рутинно сводится к применению фосфат-связывающих препаратов, активных метаболитов витамина D и кальцимитетиков. Однако данное лечение не всегда оказывается эффективным. До сих пор не учитываются генетические факторы, в том числе те, которые опосредуют остеохондрогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов. Персонализированный подход с учетом особенностей генов, отвечающих за кальцификацию сосудов, может помочь в решении данной проблемы и позволит своевременно применять паратиреоидэктомию при заведомо обреченной на провал медикаментозной терапии. ☺

Литература

1. Francis A., Harhay M., Ong A., et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat. Rev. Nephrol.* 2024; 20: 473–485.
2. Wang X., Zhang J., Xu X., et al. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* 2019; 41: 244–256.
3. Alani H., Tamimi A., Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J. Nephrol.* 2014; 3: 156–168.
4. Liu M., Gomez D. Smooth Muscle Cell Phenotypic Diversity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* NLM. 2019; 39: 1715–1723.
5. Osako M., Hironori N., Munehisu S., et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand signaling with renin-Angiotensin system in vascular calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 1287–1296.
6. Lee G., Yeh C., Wu J., et al. TLR2 promotes vascular smooth muscle cell chondrogenic differentiation and consequent calcification via the concerted actions of osteoprotegerin suppression and IL-6-Mediated RANKL induction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39: 432–445.
7. Stenvinkel P., Luttropp K., McGuinness D., et al. CDKN2A/p16INK4a expression is associated with vascular progeria in chronic kidney disease. *Aging.* 2017; 9: 494–507.
8. Huang M., Zheng L., Xu H., et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020; 138: 256–268.
9. Ciceri P., Galassi A., Alfieri C., et al. Uremic Patients with Increased Vascular Calcification Score Have Serum with High Calcific Potential: Role of Vascular Smooth Muscle Cell Osteoblastic Differentiation and Apoptosis. *Blood Purif.* 2019; 48: 142–149.
10. Cazaña-Pérez V., Ciudad P., Donate-Correa J., et al. Phenotypic Modulation of Cultured Primary Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells by Uremic Serum. *Front. Physiol.* 2018; 9: 89.
11. Nasir K., Budoff M., Wong N., et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007; 116: 619–626.
12. O'Donnell C., Chazaro I., Wilson P., et al. Evidence for heritability of abdominal aortic calcific deposits in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002; 106: 337–341.
13. De Haan A., Ahmadizar F., van der Most P., et al. Genetic Determinants of Serum Calcification Propensity and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 809717.
14. DeLuca H.F. Vitamin D: Historical Overview. *Vitam. Horm.* 2016; 100: 1–20.
15. Battistini C., Ballan R., Herkenhoff M., et al. Vitamin d modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 1–22.
16. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 726–776.
17. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev. Endocrine Society.* 2019; 40: 1109–1151.
18. Voltan G., Cannito M., Ferrarese M., et al. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes.* 2023; 14 (9): 1691.
19. Tripathi G., Sharma R., Gupta S., et al. Vitamin D receptor genetic variants among patients with end-stage renal disease. *Ren. Fail.* 2010; 32: 969–977.
20. Elshamaa M., Eryan E., Hamed H., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2022; 28: 188–196.
21. Usategui-Martín R., De Luis-Roman D., Fernandez-Gomez J., et al. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14 (2): 360.
22. Shree T., Banerjee P., Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of FokI (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease. *Front. Nutr.* 2023; 9: 996450.
23. Pourfarzam M., Nia K., Atapour A., et al. The influence of BsmI and TaqI vitamin D receptor gene polymorphisms on the intensity of hyperparathyroidism in Iranian hemodialysis patients. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 213.
24. Levin G., Robinson-Cohen C., De Boer I., et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012; 308: 1898–1905.
25. Giannini S., D' Angelo A., Martino C., et al. The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17 (10): 1768–1773.
26. Ghorbanihaghjo A., Argani H., Samadi N., et al. Relationship between vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms and serum levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Iran J. Kidney Dis.* 2014; 8: 394–400.
27. Shen S., Zhao C., Wu C., et al. Allosteric modulation of G protein-coupled receptor signaling. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1137604.
28. Cheng L., Xia F., Li Z., et al. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. *Mol. biomed.* 2023; 4 (1): 46.
29. Hannan F.M., Babinsky V.N., Thakker R.V. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: Insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 57 (3): R127–R142.

30. Höppner J., Sinnigen K., Raimann A., et al. Disorders of the Calcium Sensing Signaling Pathway: From Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) to Life Threatening Conditions in Infancy. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (9): 2595.
31. Kapur K., Johnson T., Beckmann N., et al. Genome-wide meta-analysis for serum calcium identifies significantly associated SNPs near the calcium-sensing receptor (CASR) gene. *PLoS Genet.* 2010; 6 (7): e1001035.
32. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T., et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int.* 2007; 71: 1155–1162.
33. Harding B., Curley A., Hannan F., et al. Functional characterization of calcium sensing receptor polymorphisms and absence of association with indices of calcium homeostasis and bone mineral density. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006; 65: 598–605.
34. Yamauchi M., Sugimoto T., Yamaguchi T., et al. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001; 55 (3): 373–379.
35. Jeong S., Kim I., Oh K., et al. Pharmacogenetic analysis of cinacalcet response in secondary hyperparathyroidism patients. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2211–2225.
36. Luo G., Ducey P., McKee M., et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386 (6620): 78–81.
37. Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G., et al. Effect of vitamin K 2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: A randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 186–195.
38. Delanaye P., Krzosinski J., Warling X., et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 145.
39. Yoshikawa K., Abe H., Tominaga T., et al. Polymorphism in the human matrix Gla protein gene is associated with the progression of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17: 882–889.
40. Crosier M., Booth S., Peter I., et al. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification in men. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2009; 55 (1): 59–65.
41. Jaminon A., Dai L., Qureshi A., et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci. Rep. Nature Research.* 2020; 10 (1): 6586.
42. Sheng K., Zhang P., Lin W., et al. Association of Matrix Gla protein gene (rs1800801, rs1800802, rs4236) polymorphism with vascular calcification and atherosclerotic disease: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8713.
43. Priyadarshini G., Parameswaran S., Sahoo J., et al. Matrix Gla Protein and Nitric Oxide Synthase-3 Genetic Variants in Chronic Kidney Disease and Their Relation with Cardiovascular Risk. *Int. J. Nephrol.* 2024; 2024: 3850055.
44. Zarembka E., Slusarczyk K., Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 193.
45. Frosst P., Blom H., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995; 10 (1): 111–113.
46. Bailey L.B., Gregory J.F. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J. Nutr.* 1999; 129 (5): 919–922.
47. Yadav U., Kumar P., Gupta S., et al. Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2017; 32 (4): 399–410.
48. Ciccarone E., Di Castelnuovo A., Assanelli D., et al. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (12): 2540–2547.
49. Kölling K., Ndrepepa G., Koch W., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1201–1206.
50. Ochoa Chaar C., Kim T., Alameddine D., et al. Systematic review and meta-analysis of the genetics of peripheral arterial disease. *JVS Vasc. Sci.* 2024; 5: 100133.
51. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7374): 1202–1206.
52. Casas J., Bautista L., Smeeth L., et al. Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomization. *Lancet.* 2005; 365 (9455): 224–232.
53. Khandanpour N., Willis G., Meyer F., et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49 (3): 711–718.
54. Spark J.I., Laws P., Fitridge R. The incidence of hyperhomocysteinaemia in vascular patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 26 (5): 558–561.
55. Lee S., Kim H., Park K., et al. MTHFR C677T polymorphism as a risk factor for vascular calcification in chronic hemodialysis patients. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (3): 461–465.
56. Jamison R., Shih M., Humphries D., et al. Effect of the MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms on Survival in Patients With Advanced CKD and ESRD: A Prospective Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (5): 779–789.
57. Gao X., Zhang G., Wang Y., et al. Correlations of MTHFR 677C>T polymorphism with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e116443.
58. Behzadi P., Hilaire C. Metabolites and metabolism in vascular calcification: links between adenosine signaling and the methionine cycle. *Am. J. Physiol.* 2024; 327 (6): H1361–H1375.

59. Jung S., Choi B.-H., Joo N.-S. Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. Korean J. Fam. Med. 2022; 43 (5): 277–289.
60. Martín-Núñez E., Perez-Castro A., Atteneri T., et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. Sci. Rep. 2022; 12 (1): 8422.
61. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997; 390 (6655): 45–51.
62. Tsujikawa H., Kurotaki Y., Toshihiko F., et al. Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. Mol. Endocrinol. 2003; 17 (12): 2393–2403.
63. Bian A., Neyra J., Zhan M., et al. Klotho, stem cells, and aging. Clin. Interv. Aging. 2015; 10: 1233–1243.
64. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J., et al. Physiology: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005; 309 (5742): 1829–1833.
65. Dalton G., Xie J., An S., et al. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017; 8: 323.
66. Friedman D., Afkarian M., Tamez H., et al. Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. J. Bone Miner. Res. 2009; 24 (11): 1847–1855.
67. Elghoroury E., Fadel F., Elshamaa M., et al. Klotho G-395A gene polymorphism: impact on progression of end-stage renal disease and development of cardiovascular complications in children on dialysis. Pediatr. Nephrol. 2018; 33 (6): 1019–1027.
68. Ichikawa S., Imel E., Kreiter M., et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. J. Clin. Invest. 2007; 117 (9): 2684–2691.
69. Solache-Berrocá G., Rolle-Sonora V., Martín-Fernández N., et al. CYP24A1 and KL polymorphisms are associated with the extent of vascular calcification but do not improve prediction of cardiovascular events. Nephrol. Dial. Transplant. 2021; 36 (11): 2076–2083.
70. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (5): 1504–1510.
71. El Asmar M.S., Naoum J.J., Arbid E.J. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. Oman Med. J. 2014; 29 (3): 172–177.
72. Saito E., Wachi H., Sato F., et al. Treatment with vitamin K2 combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells. J. Atheroscler. Thromb. 2007; 14 (6): 317–324.
73. Petsophonakul P., Furmanik M., Forsythe R., et al. Role of vascular smooth muscle cell phenotypic switching and calcification in aortic aneurysm formation involvement of Vitamin K-dependent processes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019; 39 (7): 1351–1368.
74. Teichert M., Visser L., Van Schaik R., et al. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism and aortic calcification: The Rotterdam study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; 28 (4): 771–776.
75. Osman N.A., El-Abd N., Nasrallah M. VKORC1 gene (vitamin K epoxide reductase) polymorphisms are associated with cardiovascular disease in chronic kidney disease patients on hemodialysis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016; 27 (5): 908–915.
76. Wang Y., Zhang Y., Zhang Y., et al. VKORC1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection). Circulation. 2006; 113 (12): 1615–1621.
77. Andreas M., Panzenboeck A., Shabanian S., et al. The VKORC1 polymorphism rs9923231 is associated with aneurysms of the ascending aorta in an Austrian population. Thromb. Res. 2017; 152: 41–43.
78. Holden R., Booth S., Tuttle A., et al. Sequence variation in vitamin K epoxide reductase gene is associated with survival and progressive coronary calcification in chronic kidney disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014; 34 (7): 1591–1596.

The Influence of Genetic Diversity on the Progress of Secondary Hyperparathyroidism, Mineral-bone Disorder Syndrome and Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease

S.A. Bolshakov¹, E.V. Shutov^{1,2}, A.S. Zykova^{1,3}, D.V. Slepukhova¹, I.M. Pushkar¹, D.D. Dolidze¹

¹ Botkin Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Lomonosov Moscow State University

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

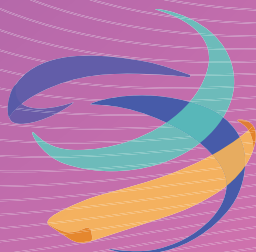
Chronic kidney disease (CKD) is a complex and severe disease, being one of the most common in the world. According to the latest estimates, up to 10–20% of the world's population suffers from CKD. Characteristic complications of CKD are arterial hypertension, anemia, metabolic acidosis and mineral-bone disorders (MBD). Pathophysiologically, CKD-MBD is a complex multifactorial process associated with various biochemical and hormonal disturbances. The main changes in CKD-MBD include hyperphosphatemia, hypocalcemia, low serum vitamin D levels and increased secretion of parathyroid hormone (PTH) by the parathyroid glands with the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT). MBD and SHPT play a particularly important role in increasing the risk of cardiovascular events, CKD progression and death, which requires monitoring and effective treatment of these complications. In our article, we focused on the extent to which genetic diversity can affect the progression, severity of MBD and vascular calcification, as well as the response to treatment.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, CKD, single nucleotide polymorphisms, vascular calcification

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ОРГАНИЗАТОРЫ



РОССИЙСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ САММИТ



ДИАГНОПОЛИС МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА INTERNATIONAL EXHIBITION DIAGNORPOLIS

1–3 ОКТЯБРЯ 2025
МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

rdsummit.ru

¹ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

³ Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

Коррекция гиперфосфатемии и не только: комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала в лечении минерально-костных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

А.С. Зыкова^{1, 3}, Е.В. Шутов^{1, 2}, С.А. Большаков¹, Д.В. Слепухова¹,
Д.Д. Долидзе¹

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Зыкова А.С., Шутов Е.В., Большаков С.А., Слепухова Д.В., Долидзе Д.Д. Коррекция гиперфосфатемии и не только: комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала в лечении минерально-костных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (24): 16–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-24-16-26

Сосудистая кальцификация — одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ГД). Она представляет собой активный процесс, схожий с остеогенезом, тесно связанный с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, а также развитием вторичного гиперпаратиреоза. Длительная гиперфосфатемия, гиперкальциемия и повышение уровня паратиреоидного гормона способствуют отложению кальция и фосфата в сосудистой стенке, что приводит к потере ее эластичности, увеличению ригидности сосудов, повышению артериального давления и риску сердечно-сосудистых событий.

Контроль минерального обмена — ключевой элемент профилактики сосудистой кальцификации. Однако подходы к лечению могут различаться: используются диетические ограничения, диализные методики, ФСП-связывающие препараты, а также средства, влияющие на секрецию паратиреоидного гормона, включая кальцимиметики и активные формы витамина D. В последние годы внимание исследователей привлек препарат нового поколения — оксигидроксид железа III (Вельфоро® 500), обладающий высоким сродством к фосфатам и благоприятным профилем безопасности. В настоящем обзоре рассматриваются его свойства, эффективность и место в терапии нарушений минерального обмена у пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: сосудистая кальцификация, вторичный гиперпаратиреоз, Вельфоро®

Введение

Гиперфосфатемия – частое осложнение хронической болезни почек (ХБП), встречающееся при ее тяжелых и очень тяжелых стадиях, формирующееся прежде всего за счет уменьшения экскреции фосфора и срыва компенсаторных механизмов, в частности нарушения тубулярного транспорта и синтеза фактора роста фибробластов 23, паратгормона (ПТГ) [1]. Будучи одним из признаков ХБП, гиперфосфатемия – независимый фактор риска ее прогрессирования, примечательно, что даже нормальная концентрация фосфора, но в верхнем квартиле, ассоциировалась с ухудшением почечной функции [2]. Согласно данным крупного европейского когортного исследования, наименьшая смертность была отмечена для концентрации фосфора в пределах 1,2–1,89 ммоль/л, при этом значения как выше, так и ниже этого диапазона были ассоциированы с неблагоприятным исходом [3].

Гиперфосфатемия приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза [4, 5], повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, смертность [6, 7], что делает ее ведущим нетрадиционным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, снижение концентрации фосфора ассоциировано с улучшением выживаемости, что подчеркивает необходимость и возможность ее коррекции [8, 9]. Важную роль в указанных выше изменениях играет сосудистая кальцификация, с которой также ассоциирована гиперфосфатемия при ХБП [10]. Примечательно, что указанные патогенетические взаимосвязи работают как порочные круги, в частности, вторичный гиперпаратиреоз усиливает гиперфосфатемию за счет абсорбции фосфора из костной ткани [11], а гиперфосфатемия приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, прогрессирование ХБП ведет к повышению уровня сывороточного фосфора, который усиливает кальцификацию сосудов, что, в свою очередь, ассоциировано с прогрессией ХБП [12].

В то же время в ведущих рекомендациях нет четкого целевого уровня фосфора. Так, в действующих международных рекомендациях экспертов Инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) предложено снижать повышенный уровень фосфора в сыворотке крови у пациентов, получающих диализ, до нормального уровня (менее 1,48 ммоль/л). В рекомендациях рабочей группы Инициативы по улучшению результатов диализа почек, опубликованных Национальным фондом почек (The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines, NKF KDOQI), указаны целевые уровни 1,03–1,77 ммоль/л [13, 14]. В рекомендациях, одобренных Министерством здравоохранения РФ в 2024 году, целевой уровень фосфора для пациентов с ХБП С3–С5Д должен находиться в пределах референсных значений лаборатории, в которой проводили исследование [15].

Коррекция гиперфосфатемии при ХБП включает изменение образа жизни, направленное на уменьшение

количества потребляемого фосфора, медикаментозное лечение, включая использование фосфат-связывающих препаратов (ФСП), применение современных диализных технологий [13]. При этом пациенты с терминальной стадией ХБП, как правило, получают ФСП для коррекции гиперфосфатемии, в отличие от пациентов с более ранними стадиями [16]. Согласно данным поперечных исследований, среди пациентов, получающих ФСП, была значительно меньшая смертность в сравнении с пациентами, не получающими данные препараты, даже при коррекции диеты [17, 18, 19].

Проблема гиперфосфатемии у больных с ХБП до сих пор не решена, в частности, согласно данным крупного исследования DOPPS, проводившегося в семи странах и включавшего в себя 9526 пациентов на ГД, примерно треть пациентов в США и Европе имеют концентрацию фосфора в сыворотке крови выше 1,77 ммоль/л [20]. Одной из главных причин можно назвать низкую приверженность к лечению, что связано с необходимостью принимать значительное количество таблеток в несколько приемов, в частности 38–57% пациентов признаются в пропуске приема ФСП [21, 22]. Ведущие эксперты в области изучения минерально-костных нарушений при ХБП отмечают, что одна из основных проблем использования ФСП – большое количество таблеток, их размер, развитие диспепсии [23, 24]. Все это снижает приверженность пациентов к лечению.

Корректируя концентрацию фосфора, ФСП также влияют на весь минерально-костный обмен. О сосудистой кальцификации, связанной с выбором ФСП, свидетельствовали данные ранних пилотных рандомизированных исследований. Примечательной является работа G.A. Block и соавт., в которой пациенты получали разные классы ФСП, при этом, кроме ожидаемого снижения концентрации фосфора, отмечалось повышение кальцификации коронарных артерий и абдоминальной аорты (коронарные артерии: повышение на 18,1% в группе активного лечения против 0,6% в группе плацебо, $P = 0,05$; брюшная аорта: повышение на 15,4% в группе активного лечения против 3,4% в группе плацебо, $P = 0,03$), при этом авторы сделали вывод о необходимости дальнейших исследований в области безопасности ФСП [25].

Практически сразу после публикации данной работы появились критические статьи о ее методологии, и самым важным было замечание по поводу единого анализа всех групп ФСП, включая принимающих кальций и на бескальциевой терапии, несмотря на то, что при анализе подгрупп пациентов, разделенных по препаратам, именно содержащие кальций препараты были ассоциированы с избыточной кальцификацией [26]. В метаанализе 2013 г. при сравнении содержащих кальций и бескальциевых ФСП показано, что лечение последними ассоциировано со снижением общей смертности [27]. Это отразилось в рекомендациях KDIGO 2017 г.: взрослым пациентам с ХБП С3А–С5Д, получавшим ФСП, рекомендовано ограничить дозу кальциевых ФСП. При этом стоит отметить, что

одной из причин такой мягкой формулировки была недоступность бескальциевых ФСП в ряде регионов земного шара [13]. В России зарегистрировано два бескальциевых ФСП: севеламера карбонат и комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (оксигидроксид железа – ОЖ). ОЖ – жевательный препарат на основе железа – более эффективен по сравнению с севеламера карбонатом, следовательно, необходимо меньшее число приема таблеток в сутки. ОЖ не только снижает концентрацию фосфора в крови, но и корректирует уровень ПТГ, улучшает нутриционный статус, уменьшает выраженность кальцификации сосудов и снижает уровень воспаления.

Использование комплекса оксигидроксида трехвалентного железа, сахарозы и крахмала при гиперфосфатемии

Эффективность и безопасность применения ОЖ как первой линии терапии

При прямом сравнении севеламера карбоната и ОЖ в рандомизированном исследовании III фазы с участием 1055 пациентов, находящихся на ГД и перитонеальном диализе (ПД), была продемонстрирована сопоставимая эффективность препаратов после 12 недель терапии при меньшем числе таблеток в группе ОЖ (2,8 табл/сут против 7,6 табл/сут) и с большей приверженностью к лечению [28]. Стоит отметить, что высокая лекарственная нагрузка при использовании ФСП может быть ассоциирована с большим сердечно-сосудистым риском. Так, в недавнем ретроспективном исследовании 395 пациентов, находящихся на ГД и принимающих ФСП, было продемонстрировано, что прием 9 таблеток и более ассоциирован с большей частотой сердечно-сосудистых событий. Авторы работы объясняют это не только непосредственным влиянием приема ФСП на кальцификацию, но и снижением приверженности к лечению в целом, что отражается и на приеме антиагрегантных препаратов [29].

Долговременная эффективность лечения ОЖ в сравнении с севеламера карбонатом была изучена в исследовании 644 пациентов (384 и 260 человек в группах соответственно). В обеих группах было отмечено поддержание уровня фосфора в нормальном диапазоне 1,13–1,78 ммоль/л [30]. Наиболее частым нежелательным явлением в группе ОЖ была диарея, частота которой уменьшалась по мере длительности использования препарата. Post hoc анализ данного исследования свидетельствовал об эффективности препарата в отношении снижения не только уровня фосфора, но и фактора роста фибробластов 23, высокий уровень которого ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Также оба препарата показали положительное влияние на уровень лабораторных маркеров метаболизма костной ткани [31].

Проведенное в ММНКЦ им. С.П. Боткина рандомизированное исследование также продемонстрировало эффективность и безопасность ОЖ (Вельфоро® 500),

при этом использование севеламера карбоната в рекомендованной инструкцией дозе не привело к статистически значимому снижению уровня фосфора, что стало причиной назначения большего числа таблеток – основной причины низкой приверженности к приему ФСП [32]. Следует отметить, что обобщать данные указанных выше исследований не стоит в связи с преимущественным включением в протокол пациентов европеоидной расы. Однако при проведении локальных рандомизированных исследований в Японии [33] и Китае [34] не было получено новых данных в отношении безопасности или эффективности ФСП, что свидетельствует об отсутствии генетических предрасположенностей в отношении ответа на терапию, связанных с расовой принадлежностью.

Несколько исследований были посвящены эффективности ОЖ в реальной клинической практике, в том числе когортное проспективное неинтервенционное исследование VERFIE (Velporo Evaluation of Real-life saFety, efectIveness, and adherenCE), в которое были включены 1365 взрослых пациентов, находящихся на ГД или ПД, из семи европейских стран. Среднее время наблюдения составило $420,3 \pm 239,3$ дня [35]. Терапия ОЖ привела к значительному снижению уровня фосфора в сыворотке крови (2,03 ммоль/л исходно в сравнении с 1,77 ммоль/л на 30-й месяц; $p < 0,01$). Доля пациентов с уровнем фосфора в сыворотке крови $\leq 1,77$ ммоль/л увеличилась с 30% исходно до 47–63% во время последующего наблюдения. Средняя суточная доза ОЖ в течение всего периода наблюдения составила 2,3 таблетки [35]. У 38,9% пациентов зарегистрировано хотя бы одно нежелательное явление, связанное с приемом ОЖ. Наиболее частым типом побочных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдаемые у 31,9% пациентов. Диарея стала самым распространенным желудочно-кишечным расстройством, возникшим в начале периода лечения. Она была легкой или умеренной у большинства пациентов, о тяжелой выраженности диареи сообщили только 6% обследованных. У подавляющей части пациентов диарея прошла в течение двух недель. В связи с этим необходимо предупреждать больных о временных нежелательных побочных эффектах: информированность может стать важным фактором в повышении приверженности к лечению [35].

Еще в одном ретроспективном анализе, включавшем в себя 596 пациентов, при использовании ОЖ в качестве первой линии лечения у больных на ГД продемонстрировано значительное снижение сывороточного фосфора (в среднем оно составило 0,08–0,12 ммоль/л ($p < 0,0001$) через каждые четыре месяца наблюдения). В результате терапии ОЖ у 55–60% пациентов уровень фосфора стал $\leq 1,77$ ммоль/л, а у 21–24% уровень фосфора стал $\leq 1,45$ ммоль/л. Ежедневная доза ОЖ в среднем составила четыре таблетки. Наблюдалось также достоверное снижение уровня ПТГ ($p < 0,0001$) в сравнении с исходными значениями [36].

Эффективность и безопасность применения ОЖ у пациентов, ранее получавших другой фосфат-связывающий препарат

В ретроспективном исследовании базы данных Fresenius Kidney Care (FKC) проанализированы данные 1029 пациентов центра амбулаторного диализа, переведенных на ОЖ на срок до шести месяцев. Изначально большинство пациентов, переведенных на ОЖ, имели неудовлетворительный уровень фосфора. В общей сложности 424 пациента получали ОЖ более трех месяцев подряд. Доля группы пациентов, достигших целевого уровня фосфора в сыворотке крови ($\leq 1,77$ ммоль/л), увеличилась после перевода на ОЖ примерно в два раза к концу 6-месячного периода наблюдения (с 15,6% исходно до 30,4%, $p < 0,0001$), а ежедневная потребность в таблетках ФСП снизилась с 9,7 до 4,0 таблеток в день ($p < 0,0001$) [37]. Также в ряде исследований реальной клинической практики изучали эффект использования ОЖ у пациентов, уже находящихся на ГД и ранее принимавших другие ФСП [38–42]. Все эти исследования показали хороший результат снижения уровня фосфора в сыворотке крови при небольшой лекарственной нагрузке (2–4 таблетки ОЖ в сутки).

Эффективность и безопасность применения ОЖ у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе

Данные исследований применения ОЖ у больных, находящихся на ПД, очень ограничены. Крупные исследования, как правило, представляли собой смешанные выборки без анализа подгрупп в зависимости от типа заместительной почечной терапии. В post hoc анализе рандомизированного многоцентрового исследования III фазы оценивали эффективность лечения ФСП у пациентов на ПД: (ОЖ, $n = 56$; севеламер, $n = 28$). У всех больных, кроме одного, ранее применяли другие ФСП. ОЖ был сопоставим с севеламером карбонатом по эффективности (среднее снижение уровня сывороточного фосфора составило 0,6 ммоль/л в обеих группах, $p = 0,53$). Средний уровень сывороточного фосфора оставался $\leq 1,78$ ммоль/л в обеих группах с 24-й недели до конца исследования (52 недели). Количество таблеток в группе ОЖ было ниже, чем в группе севеламера ($3,4 \pm 1,3$ табл/сут против $8,1 \pm 3,7$ табл/сут). Нежелательные явления наблюдали чуть реже в группе ОЖ, чем в группе севеламера (86% против 93,1%), при этом частота побочных эффектов, связанных непосредственно с лечением, была выше в группе ОЖ (45,6% против 24,1%), без учета статистической значимости. Примечательно, что частоты возникновения диареи и изменения цвета стула были одинаковыми в двух группах [43].

В ретроспективном анализе, включавшем 258 взрослых пациентов из США на ПД, была изучена эффективность монотерапии ОЖ длительностью до шести месяцев. Исходно (за три месяца до назначения ОЖ) средний уровень фосфора в сыворотке крови пациентов составлял 2,12 ммоль/л. Через полгода терапии доля пациентов с уровнем фосфора в сыворотке

крови $\leq 1,77$ ммоль/л увеличилась с 26,0% до 44,4% ($p < 0,001$) [44].

В 2024 г. опубликованы данные ретроспективного анализа базы данных клиник FKC: больным на ПД назначали монотерапию ОЖ в рамках стандартной клинической помощи [45]. Средний возраст 402 пациентов, завершивших один год лечения ОЖ, составил 55,2 года, все они находились на ПД в среднем 19,9 месяца. Прием ОЖ в качестве терапии первой линии был начат у 145 (36,1%) пациентов, тогда как остальные 257 пациентов были переведены на ОЖ с севеламера карбоната (39,7%), ацетата кальция (30,4%), лантана (1,2%), цитрата железа (14,0%); 14,8% пациентов получали более одного ФСП до включения в протокол. Средний уровень фосфора в сыворотке крови исходно составил 2,02 ммоль/л. После назначения ОЖ доля пациентов с уровнем сывороточного фосфора $\leq 1,77$ ммоль/л увеличилась с 32,1% (исходно) до 46,5–54,0% в течение однолетнего периода наблюдения, тогда как средняя суточная доза ФСП снизилась с исходных 7,7 до 4,6 таблеток. Уровень фосфора в сыворотке крови и лекарственная нагрузка ФСП снизились независимо от изменений остаточной функции почек в течение 12-месячного периода. Аналогичные результаты были получены для всей когорты пациентов ($n = 976$), которые либо завершили, либо прекратили прием ОЖ в течение однолетнего периода наблюдения.

В недавно опубликованном метаанализе рандомизированных исследований, посвященных сравнению ОЖ и севеламера карбоната, было выявлено преимущество первого препарата в плане безопасности вследствие меньшего риска частоты всех желудочно-кишечных побочных эффектов на 60% [46].

Влияние ОЖ на коррекцию вторичного гиперпаратиреоза

Гипокальциемия и гиперфосфатемия при ХБП приводят к активации паращитовидных желез и формированию вторичного гиперпаратиреоза. Избыток секреции ПТГ ассоциирован с нарушением метаболизма костной ткани, а именно с субпериостальной резорбцией и ассоциированными с ней патологическими переломами, а также с деформациями костной ткани [47]. Вторичный гиперпаратиреоз также ассоциирован с зудом, мышечными болями, почечной остеодистрофией, остеопорозом, сосудистой кальцификацией и повышением сердечно-сосудистого риска и смертности [48–51]. Несмотря на очевидную важность коррекции вторичного гиперпаратиреоза, в ведущих рекомендательных документах, как и в случае с гиперфосфатемией, предлагаются разные целевые значения уровня ПТГ. Так, эксперты KDIGO отмечают, что для пациентов с ХБП С3–С4 рекомендуемый уровень неизвестен, а у пациентов с ХБП С5 он составляет 2–9 лабораторных норм (как правило, 130–585 пг/мл) [13]. В рекомендациях Министерства здравоохранения РФ у пациентов с ХБП С3–С5 целевыми значениями принято считать ПТГ в пределах 2-кратного превышения верхней гра-

ницы нормы (65 пг/мл), а пациентам с ХБП С5Д при стойком 4-кратном превышении нормальной концентрации ПТГ в крови (> 260 пг/мл) рекомендуется проводить фармакологическое лечение с целью достижения целевого уровня ПТГ в диапазоне 2–4-кратного превышения верхней границы нормы (около 130–260 пг/мл) [15].

Стандартная терапия вторичного гиперпаратиреоза складывается из коррекции уровня 25(ОН)D, использования активаторов рецепторов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол и др.), назначения кальцимиметических препаратов (цинакальцет или этелкальцитид). Однако адекватная коррекция уровня сывороточного фосфора также способствует снижению уровня ПТГ, что может уменьшить количество назначаемых препаратов. Это было зафиксировано в ранних исследованиях ФСП. Так, в 2012 г. были опубликованы данные исследования при участии 148 пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации в диапазоне 20–45 мл/мин, принимавших ФСП (кальция ацетат, лантана карбонат, севеламера карбонат) и плацебо. В этой работе было показано, что у пациентов в группе ФСП уровень ПТГ был стабильным во время лечения, в то время как в группе плацебо он увеличился на 21% от исходного ($p = 0,002$) [25].

В рандомизированном исследовании J. Floege с соавт. было отмечено значимое снижение уровня ПТГ на 42,34 пг/мл в группе ОЖ ($p < 0,0001$) [28]. В post hoc анализе пролонгированного периода данного исследования к 52-й неделе происходило нарастание уровня ПТГ: 0,943 (-165,96; 138,62) – в группе оксигидроксида железа и 14,14 (-115,04; 177,28) – в группе севеламера без статистически достоверной разницы, что свидетельствует о стабилизации уровня ПТГ в долгосрочной перспективе без применения агонистов рецепторов витамина D и кальцимиметиков [31]. В условиях реальной клинической практики, согласно данным ретроспективного анализа базы данных FKC, использование ОЖ в течение года приводило к стабилизации уровня ПТГ у пациентов на ПД [45].

Влияние ОЖ на кальцификацию сосудов при хронической болезни почек

О сосудистой кальцификации при ХБП

Сосудистая кальцификация – патофизиологический процесс, сопровождающийся снижением эластичности артериальной стенки и повышением сердечно-сосудистого риска [52]. При ХБП данный процесс прогрессирует из-за отложения минеральных солей в среднем слое сосудистой стенки и трансдифференциации гладкомышечных клеток в клетки с остеогенным потенциалом, избыточного отложения коллагена, что приводит к повышению артериального давления и усугублению кальцификации [53, 54]. Из других факторов, потенцирующих кальцификацию сосудов при уремии, можно отметить низкую концентрацию фетуина-А, витамина К, пирофосфата, остеопротегерина [55, 56].

В крупном метаанализе с участием более 200 тыс. пациентов из 30 клинических центров со средним временем наблюдения 10,1 года у пациентов с ХБП была зафиксирована высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ОШ = 6,22; 95% ДИ 2,73–14,14), при этом развитие кальцификации сосудов крупного и среднего диаметра может частично объяснить данный феномен [57].

Важно отметить, что кальцификация сосудов начинается на ранних стадиях ХБП, значительно ускоряясь при более продвинутых стадиях. Таким образом, человек, начинающий заместительную почечную терапию, представляет собой пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с распространенным и запущенным процессом [58]. Еще одно последствие сосудистой кальцификации при ХБП – гипертрофия левого желудочка, которая также служит независимым предиктором смертности у пациентов в терминальной стадии ХБП, когда ремоделирование миокарда формируется за счет увеличения постнагрузки на сердце [59, 60]. Длительность диализа ассоциирована с повышением сосудистой кальцификации, особенно в артериях среднего калибра. В литературе встречаются данные о повышении риска развития кальцификации сосудов с каждым годом на заместительной почечной терапии [61, 62].

Дополнительными факторами, усиливающими сосудистую кальцификацию, служат оксидативный стресс и воспаление. Характеризующийся избытком свободных радикалов окислительный стресс распространен при различных заболеваниях и выражается в увеличении количества активных форм кислорода в сосудистой стенке, что является характерной особенностью атеросклероза [63]. У пациентов с ХБП окислительный стресс усиливается вследствие снижения эффективности антиоксидантных систем и повышения прооксидантной активности, связанной со старением и высокой распространенностью среди таких пациентов диабета, уремического синдрома, а также биологической несовместимости диализных мембран и диализных растворов [64].

Воспаление играет важнейшую роль в развитии атеросклероза и кальцификации сосудов [65]. С-реактивный белок, хорошо изученный маркер воспаления, положительно влияет на кальцификацию сосудистой стенки [66, 67], причем у большинства пациентов с ХБП уровень С-реактивного белка превышает 1,1 мг/дл [68]. Частота кальцификации коронарных артерий у пациентов с ХБП 3–4 стадий составляет 40–60% и возрастает до 80% у пациентов на постоянном ГД [69–72].

Влияние ОЖ на кальципротеиновые частицы, воспаление и сосудистую стенку у пациентов на гемодиализе

В настоящее время считают, что кальципротеиновые частицы (CalciProtein Particles, CPP) – важнейшие участники метаболизма кальция и фосфора – поддерживают их гомеостаз и участвуют в эктопической кальцификации, в том числе в сосудах [73, 74]. «Юные» формы таких частиц представляют собой кальципро-

теиновые мономеры, т.е. агрегации ионов кальция и фосфатов, связанных гликопротеином фетуином-А, синтезируемым печенью [75]. В дальнейшем они консолидируются и образуют крупные полимеры, в которых твердофазные минералы представлены в виде аморфного кальция фосфата (первичные кальципротеиновые частицы, CPP I) или кристаллического гидроксиапатита (вторичные кальципротеиновые частицы, CPP II). Переход от CPP I к CPP II называют «созреванием», этот процесс предположительно объясняют реорганизацией коллоидных наночастиц в более стабильную форму [74]. В условиях нарушенного минерального обмена веществ концентрация кальципротеиновых мономеров и CPP повышается, при этом концентрация последних коррелирует с жесткостью сосудистой стенки [76], кальцификацией сосудов [77], воспалением [78]. Переход от CPP I к CPP II, который происходит естественным образом в сыворотке крови, также может быть вызван *in vitro*, причем время, необходимое для перехода, может быть измерено, что лежит в основе интегрального T50-теста, т.е. 50% времени от полной конверсии. Указанный тест является отражением кальцифицирующих свойств сыворотки крови [79]. Короткое время по T50-тесту указывает на дезадаптивные буферные механизмы, ведущие к более быстрому формированию CPP II. В *post hoc* анализе исследования EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events) было отмечено повышение отношения рисков для первичного комбинированного исхода в 1,15 раза при снижении T50 на 84 минуты [80].

В открытом рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании (NCT03010072) у пациентов с гиперфосфатемией, находящихся на хроническом ГД, оценивали влияние ОЖ на T50, т.е. на склонность к сосудистой кальцификации [81]. Средняя доза ОЖ в исследовании была 1911 мг/сут, в связи с тем, что у ряда пациентов изначальная доза 2000 мг/сут была снижена до 1500 мг/сут. Использование ОЖ привело к среднему увеличению T50 на 66 минут (95% ДИ 49–84 мин, $p < 0,0001$) – с 243 ± 63 до 309 ± 74 минуты по сравнению с периодом прекращения приема препарата. Концентрация фосфора в сыворотке крови снизилась с $2,28 \pm 0,5$ до $1,63 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,0001$).

Вторичный анализ данного протокола показал снижение всех форм CPP, при этом было выражено снижение CPP I: -62% ($P < 0,0001$) и CPP II: -38% ($P < 0,001$). Ученые предположили, что в развитии сосудистой кальцификации важную роль играет не только количество, но и размер CPP II [82]. В работе выполнена его оценка с помощью трехмерного динамического рассеивания света (3D-DLS). По результатам исследования было выявлено значимое уменьшение размеров частиц с $231,7 \pm 52,8$ до $214,5 \pm 55,9$ нм ($P < 0,01$).

Влияние ОЖ на кальцификацию сосудов также было оценено в клеточных культурах гладкомышечных клеток аорты человека и эндотелиальных клеток коронарных артерий путем экспозиции сыворотки крови у получавших ОЖ и не получавших ОЖ пациентов.

Содержание связанного с клетками кальция было значительно ниже в подвергшихся воздействию монослоях сыворотки крови пациентов, получавших терапию ОЖ ($40,2 \pm 15,4$ против $54,0 \pm 18,6$ мкг/мг у не получавших ($P < 0,01$) [83]. В этом же исследовании продемонстрировано влияние ОЖ на синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6, интерлейкина 8 (медиана уровня -11,6% (ИКР -22,2–5,2), $P < 0,05$ и -14,7% (ИКР -23,8– -4,3), $P < 0,01$ соответственно) [83].

Влияние ОЖ на нутритивный статус

Снижение потребления фосфора, как правило, достигается за счет ограничения белка в рационе, что ассоциировано с развитием белково-энергетической недостаточности – значимого фактора риска ухудшения качества жизни и повышения смертности [84–86]. В связи с этим возникает закономерный вопрос: насколько оправдано ограничение белка для контроля гиперфосфатемии, учитывая J-образную зависимость между уровнем фосфора и выживаемостью [85]? Однозначного ответа пока нет, но проблема крайне актуальна, поскольку распространенность белково-энергетической недостаточности варьирует от 3,1% (у пациентов с ИМТ $\leq 18,5$ кг/м²) до 75,4% среди тех, кто не достигает рекомендованного уровня потребления энергии и белка [86].

Эффективный контроль уровня фосфора, в том числе при применении ФСП, потенциально позволяет увеличить долю белковых продуктов в рационе, что может положительно влиять на нутритивный статус. Эту гипотезу проверили в ряде ретроспективных работ. В группе из 79 пациентов с гипоальбуминемией (< 35 г/л), находящихся на ГД, после перевода на ОЖ наблюдали повышение уровня альбумина до 36,9 г/л через 9–12 месяцев терапии. При этом у пациентов с исходно нормальным уровнем альбумина его концентрация оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения [87].

В многоцентровом ретроспективном анализе ($n = 220$) было зафиксировано достоверное повышение сывороточного альбумина и нормализованной скорости катаболизма белка (скорректированных по уровню фосфора) на 37 и 39% соответственно ($p < 0,001$) [38]. Схожие результаты получены в крупной когорте из 530 пациентов на программном ГД: после перехода на ОЖ было отмечено улучшение обоих показателей [88]. Эта тенденция наблюдалась и у пациентов на ПД в небольшом проспективном исследовании [89].

Заключение

Современное ведение пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии, требует не только эффективного контроля уровня фосфора, но и учета плеiotропных эффектов применяемых фосфат-связывающих препаратов. Оксигидроксид железа (Вельфоро® 500) демонстрирует высокую эффективность в снижении уровня фосфора при существенно меньшей лекарственной нагрузке по сравнению с другими препаратами. Это

подтверждается как данными рандомизированных контролируемых исследований, так и результатами реальной клинической практики в разных странах, включая Россию.

При использовании оксигидроксида железа значительно увеличивается доля пациентов, достигающих целевых значений фосфора в сыворотке крови, как ранее нелеченых, так и переведенных с других фосфат-связывающих препаратов. На фоне коррекции гиперфосфатемии происходит закономерное снижение уровня паратиреоидного гормона и его стабилизация при длительном использовании препарата, а также уменьшение вы-

раженности процессов сосудистой кальцификации. Препарат улучшает кальцификационную устойчивость сыворотки (по данным T50-теста), снижает концентрацию и размер кальципротеиновых частиц, а также демонстрирует антипролиферативный и противовоспалительный эффекты на клетках сосудистой стенки *in vitro*. Все это указывает на возможность использования оксигидроксида железа не только как средства контроля минерального обмена, но и как фактора профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений — основной причины смерти пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью. 🌐

Литература

1. Levin A., Bakris G.L., Molitch M., et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71(1): 31–38.
2. Chang W.X., Xu N., Kumagai T., et al. The Impact of Normal Range of Serum Phosphorus on the Incidence of End-Stage Renal Disease by A Propensity Score Analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0154469.
3. Lamina C., Kronenberg F., Stenvinkel P., et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (3): 478–487.
4. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W.E. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298 (3): 122–126.
5. Shiizaki K., Tsubouchi A., Miura Y., et al. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (16): 145693.
6. Chang A.R., Lazo M., Appel L.J., et al. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: Results from NHANES III. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (2): 320–327.
7. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31 (4): 607–617.
8. Fernández-Martín J.L., Martínez-Camblor P., Dionisi M.P., et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (9): 1542–1551.
9. Soohoo M., Feng M., Obi Y., et al. Changes in markers of mineral and bone disorders and mortality in incident hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (2): 85–96.
10. Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (24): 13536.
11. Streja E., Lau W.L., Goldstein L., et al. Hyperphosphatemia is a combined function of high serum PTH and high dietary protein intake in dialysis patients. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (5): 462–468.
12. Siracusa C., Carabetta N., Morano M.B., et al. Understanding Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (23): 13096.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1–59.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (4 Suppl): 1–201.
15. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3 (дата обращения: 05.06.2025).
16. Hutchison A.J., Smith C.P., Brenchley P.E. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7 (10): 578–589.
17. Isakova T., Gutierrez O.M., Chang Y., et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (2): 388–396.
18. Lopes A.A., Tong L., Thumma J., et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60 (1): 90–101.
19. Cannata-Andia J.B., Fernandez-Martín J.L., Locatelli F., et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84 (5): 998–1008.
20. DOPPS Practice Monitor (2021). URL: <https://www.dopps.org/dpm/> (дата обращения: 05.06.2025).
21. Fissell R.B., Karaboyas A., Bieber B.A., et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: findings from the DOPPS. *Hemodial. Int.* 2016; 20 (1): 38–49.

22. Riley S. Examining patient perceptions of phosphate binder. *British Journal of Renal Medicine*. 2007; 12 (1): 19–21.
23. Floege J. Changing Paradigm of Hyperphosphatemia in CKD: Role of Sucroferic Oxyhydroxide. Live webinar. 9th January 2021. URL: <https://hubloaded.com/changing-paradigm-of-hyperphosphatemia-in-ckd-role-of-sucroferic-oxyhydroxide-west-zone/> (дата обращения: 05.06.2025).
24. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M., et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(6): 1089–1096.
25. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S., et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (8): 1407–1415.
26. Drüeke T.B., Massy Z.A. Phosphate binders in CKD: bad news or good news? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (8): 1277–1280.
27. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P., et al. 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. *Lancet*. 2013; 382 (9900): 1268–1277.
28. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86 (3): 638–647.
29. Yoshida K., Saito T., Kato T., et al. Phosphate binder pill burden and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2025; 29 (3): 333–344.
30. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferic oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (6): 1037–1046.
31. Ketteler M., Sprague S.M., Covic A.C., et al. Effects of sucroferic oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (7): 1163–1170.
32. Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М. и др. Эффективность и безопасность комплекса оксигидроксида железа (Вельфоро® 500) для пациентов, находящихся на гемодиализе: результаты проспективного рандомизированного и активно контролируемого исследования. *Клиническая нефрология*. 2020; 3: 31–36.
33. Koiwa F., Yokoyama K., Fukagawa M., Akizawa T. Long-Term Assessment of the Safety and Efficacy of PA21 (Sucroferic Oxyhydroxide) in Japanese Hemodialysis Patients with Hyperphosphatemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Study. *J. Ren. Nutr.* 2017; 27 (5): 346–354.
34. Liu J., Zuo L., Walpen S., et al. Efficacy and Safety of Sucroferic Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in Chinese Dialysis Patients with Hyperphosphataemia: A Randomised, Open-Label, Multicentre, 12-Week Phase III Study. *Nephron*. 2024; 148 (1): 22–33.
35. Vervloet M.G., Boletis I.N., Francisco A.L., et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferic oxyhydroxide for hyperphosphatemia in dialysis patients: a prospective observational study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (7): 1770–1779.
36. Medauro J.A., Zhou M., Ficociello L.H., et al. Sprague serum phosphorus management with sucroferic oxyhydroxide as a first-line phosphate binder within the first year of hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2024; 55 (2): 127–135.
37. Coyne D.W., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Realworld effectiveness of sucroferic oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: a retrospective analysis of pharmacy data. *Clin. Nephrol.* 2017; 88 (8): 59–67.
38. Navarro-Gonzalez J.F., Arenas M.D., Henriquez-Palop F., et al. Real-world management of hyperphosphataemia with sucroferic oxyhydroxide: the VELREAL multicentre study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (2): 681–687.
39. Rhee C.M., Zhou M., Woznick R., et al. A real-world analysis of the influence of age on maintenance hemodialysis patients: managing serum phosphorus with sucroferic oxyhydroxide as part of routine clinical care. *Int. Urol. Nephrol.* 2023; 55 (2): 377–387.
40. Coyne D.W., Sprague S.M., Vervloet M., et al. Sucroferic oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J. Nephrol.* 2022; 35 (3): 875–888.
41. Kendrick J., Parameswaran V., Ficociello L.H., et al. One-year historical cohort study of the phosphate binder sucroferic oxyhydroxide in patients on maintenance hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (5): 428–437.
42. Gray K., Ficociello L.H., Hunt A.E., et al. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferic oxyhydroxide. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019; 12: 1–8.
43. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferic oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (11): 1918–1926.
44. Kalantar-Zadeh K., Parameswaran V., Ficociello L.H., et al. Real-world scenario improvements in serum phosphorus levels and pill burden in peritoneal dialysis patients treated with sucroferic oxyhydroxide. *Am. J. Nephrol.* 2018; 47 (3): 153–161.
45. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Zhou M., Anger M.S. Management of serum phosphorus over a 1-year follow-up in patients on peritoneal dialysis prescribed sucroferic oxyhydroxide as part of routine care: a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2024; 25: 197.
46. Georgopoulos C., Duni A., Stamellou E., et al. Efficacy and safety of sucroferic oxyhydroxide versus sevelamer carbonate: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial. Int.* 2024; 29 (1): 1–11.

47. Lacativa P.G.S., Franco F.M., Pimentel J.R., et al. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med. J.* 2009; 127 (2): 71–77.
48. Lau W.L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (6): 952–961.
49. Levy A.R., Xing S., Brunelli S.M., et al. Symptoms of secondary hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (3): 373–383.
50. Reichel H., Seibert E., Tillmann F.P., et al. Economic burden of secondary hyperparathyroidism in Germany: a matched comparison. *Int. Urol. Nephrol.* 2023; 55 (5): 1291–1300.
51. Natoli J.L., Boer R., Nathanson B.H., et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2013; 14 (88): 1–16.
52. Jankowski J., Floege J., Fliser D., et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021; 143 (11): 1157–1172.
53. Jono S., McKee M.D., Murry C.E., et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2000; 87 (7): E10–E17.
54. Zhang Y.X., Tang R.N., Wang L.T., Liu B.C. Role of crosstalk between endothelial cells and smooth muscle cells in vascular calcification in chronic kidney disease. *Cell. Prolif.* 2021; 54 (3): 12980.
55. Leopold J.A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25 (4): 267–274.
56. Henaut L., Chillon J.M., Kamel S., et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2018; 38 (3): 233–250.
57. Rennenberg R.J., Kessels A.G., Schurgers L.J., et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc. Health Risk Manage.* 2009; 5 (1): 185–197.
58. Temmar M., Liabeuf S., Renard C., et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J. Hypertens.* 2010; 28 (1): 163–169.
59. London G.M., Pannier B., Guerin A.P., et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (12): 2759–2767.
60. Yildiz A., Memisoglu E., Oflaz H., et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (2): 760–767.
61. McCullough P.A., Sandberg K.R., Dumler F., Yanez J.E. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: A systematic review. *J. Nephrol.* 2004; 17 (2): 205–215.
62. Yuen D., Pierratos A., Richardson R.M., Chan C.T. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (5): 1407–1412.
63. Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler T.A., Hakim R.M. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62 (5): 1524–1538.
64. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.U., et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging threat to patient outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (7): 1272–1280.
65. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
66. Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N., McNair R., et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (11): 2857–2867.
67. Habermann E. Problems in long-term therapy from the viewpoint of the pharmacologist. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 1991; 97: 19–34.
68. Yao Q., Pecoits-Filho R., Lindholm B., Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004; 38 (5): 405–416.
69. Kramer H., Toto R., Peshock R., et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (2): 507–513.
70. Matsushita K., Sang Y., Ballew S.H., et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (2): 439–447.
71. Gorritz J.L., Molina P., Cerveron M.J., et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (4): 654–666.
72. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S., et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (4): 695–701.
73. Smith E.R., Hewitson T.D., Jahnhen-Dechent W. Calciprotein particles: mineral behaving badly? *Curr. Opin. Nephrol. Hyperten.* 2020; 29 (4): 378–386.
74. Holt S.G., Smith E.R. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (10): 1583–1587.
75. Cai M.M., Smith E.R., Holt S.G. The role of fetuin-A in mineral trafficking and deposition. *Bonekey Rep.* 2015; 4: 672.

ОСТОРОЖНО, ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ!

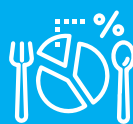
Последствия гиперфосфатемии при хронической болезни почек¹⁻⁷



Прогрессирование
МХН-ХБП



Сердечно-сосудистые
события

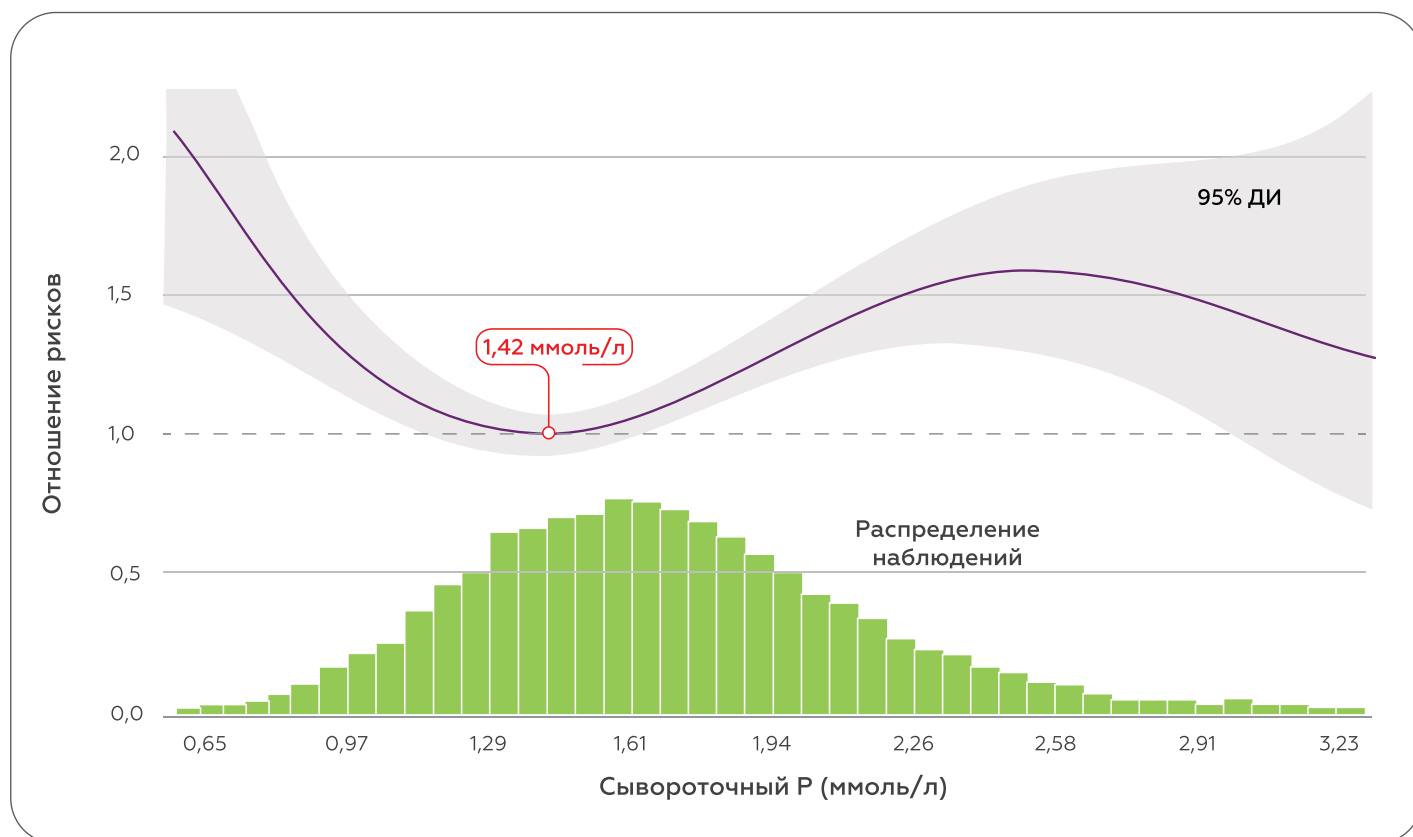


Снижение
нутритивного статуса
на фоне диеты



Повышение риска
смерти

**Самый низкий риск смертности отмечается
при значениях фосфатов в сыворотке от 1,16 до 1,68 ммоль/л⁸**



**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОСФОРА КРОВИ МОЖЕТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ПРОБЛЕМ
СО ЗДОРОВЬЕМ И РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ СИСТЕМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Ссылки на литературу:

1. Isakova T et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-396, 2. Cozzolino M et al. Kidney Int. 2005;68:429-436, 3. Block GA et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2208-2218, 4. Fernandez-Martin J et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1542-1551, 5. Kalantar-Zadeh K et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:519-530, 6. Martin KJ and González AE. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:440-446, 7. Moon H et al. BMC Nephrology. 2019;20:362, 8. Fernández-Martín JL et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1542-1551

Адрес:

115054, Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 5

Тел.: +7 (495) 788 52 89

E-mail: inforussia@csdbehring.com

CSL Vifor

Реклама

76. Smith E.R., Ford M.L., Tomlinson L.A., et al. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (5): 1957–1966.
77. Nakazato J., Hoshida S., Wake M., et al. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a cross-sectional study. *J. Cardiol.* 2019; 74 (5): 428–435.
78. Smith E.R., Ford M.L., Tomlinson L.A., et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (2): 339–348.
79. Pasch A., Farese S., Gräber S., et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1744–1752.
80. Pasch A., Block G.A., Bachtler M., et al. Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the EVOLVE trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (2): 315–322.
81. Thiem U., Soellradl I., Robl B., et al. The effect of phosphate binder therapy with sucroferic oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (2): 631–638.
82. Chen W., Anokhina V., Dieudonne G., et al. Patients with advanced chronic kidney disease and vascular calcification have a large hydrodynamic radius of secondary calciprotein particles. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (6): 992–1000.
83. Thiem U., Hewitson T.D., Toussaint N.D., et al. Effect of the phosphate binder sucroferic oxyhydroxide in dialysis patients on endogenous calciprotein particles, inflammation, and vascular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38 (5): 1282–1296.
84. Zitt E., Lamina C., Sturm G., et al. Interaction of time-varying albumin and phosphorus on mortality in incident dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (11): 2650–2656.
85. Shinaberger C.S., Greenland S., Kopple J.D., et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88 (6): 1511–1518.
86. Moreira A.C., Carolino E., Domingos F., et al. Nutritional status influences generic and disease-specific quality of life measures in haemodialysis patients. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (3): 951–957.
87. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Changes in serum albumin and other nutritional markers when using sucroferic oxyhydroxide as phosphate binder among hemodialysis patients: a historical cohort study. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 396–404.
88. Kendrick J., Parameswaran V., Ficociello L.H., et al. One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (5): 428–437.
89. Perez L., You Z., Teitelbaum I., et al. A 6-Month clinical practice pilot study of sucroferic oxyhydroxide on nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2022; 23 (1): 245.

Managing Hyperphosphatemia and Beyond: Sucroferic Oxyhydroxide in the Treatment of Mineral and Bone Disorders in Dialysis Patients

A.S. Zykova^{1,3}, E.V. Shutov^{1,2}, S.A. Bolshakov¹, D.V. Slepukhova¹, D.D. Dolidze¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Lomonosov Moscow State University

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

Vascular calcification is one of the most severe and common complications in patients undergoing maintenance hemodialysis. It is an active process resembling bone formation and is closely associated with disturbances in calcium-phosphorus metabolism and the development of secondary hyperparathyroidism. Persistent hyperphosphatemia, hypercalcemia, and elevated parathyroid hormone levels promote the deposition of calcium and phosphate in the vascular wall, leading to loss of elasticity, increased arterial stiffness, elevated blood pressure, and a heightened risk of cardiovascular events. Managing mineral metabolism is a key component in the prevention of vascular calcification. Treatment approaches vary and may include dietary restrictions, dialysis modifications, phosphate binders, and agents that influence secretion parathyroid hormone, such as calcimimetics and active vitamin D. In recent years, attention has turned to a new-generation agent – sucroferic oxyhydroxide (Velphoro®), which demonstrates high phosphate-binding affinity and a favorable safety profile. This review discusses its properties, efficacy, and role in the management of mineral metabolism disorders in patients with chronic kidney disease.

Keywords: vascular calcification, secondary hyperparathyroidism, Velphoro®

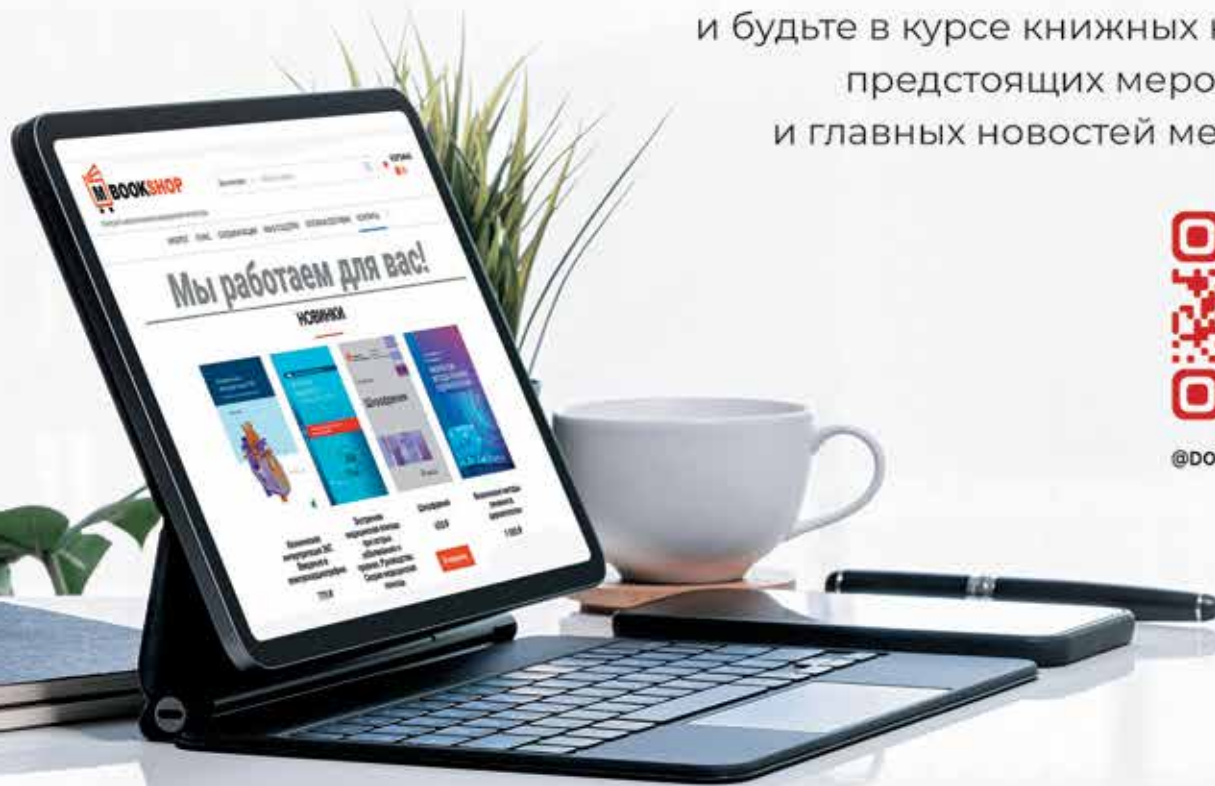


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей

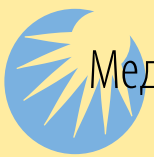


ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR



Современные подходы к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы: от медикаментозной терапии до малоинвазивных технологий

Проблема сохранения мужского здоровья, считающаяся одной из важнейших задач современного отечественного здравоохранения, не теряет актуальности в силу увеличения распространенности мужских болезней в популяции. Современным подходам к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы было посвящено выступление врача-уролога отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, к.м.н. Тараса Валерьевича ШАТЫЛКО. Выступление эксперта состоялось 4 июня 2025 года в рамках проекта «На камеру».

Нарушения мочеиспускания, или симптомы нижних мочевых путей (СНМП), являются самыми частыми проявлениями доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). СНМП на фоне ДГПЖ беспокоят около 40% мужчин старше 50 лет и до 80% мужчин старше 70 лет. Тактика ведения пациента при ДГПЖ может включать активное наблюдение, фармакотерапию и хирургическое лечение (включая малоинвазивные методы). В каждом конкретном случае важен выбор оптимального метода лечения, чтобы обеспечить наилучшее качество жизни.

Симптомы нарушенного мочеиспускания, с одной стороны, представляют собой ирритативные симптомы, или симптомы накопления, связанные с частыми позывами на мочеиспускание (поллакиурией), ночными позывами на мочеиспускание (ноктурией), urgenностью, urgenностью недержанием мочи. С другой стороны, это могут быть обструктивные симптомы, которые также известны как симптомы опорожнения.

Определенную роль в патогенезе ДГПЖ играет не только увеличение предстательной железы в объеме, но и воспалительный процесс. Воспаление приводит к усилению кровотока в предстательной железе, увеличению афферентной иннервации, что становится причиной частых позывов к мочеиспусканию и urgenтного недержания мочи. Кроме того, воспалительные цитокины хотя и не обладают самостоятельной митогенной и васкулогенной активностью, однако факторы воспаления, которые накапливаются в тканях предстательной железы, дополнительно стимулируют пролиферацию эпителия и стромы предстательной железы. Поэтому при большом объеме простаты и более выраженной симптоматике чаще обнаруживают иммуногистохимические признаки воспаления. Даже при субклиническом воспалении риск острой задержки мочи возрастает.

Свою лепту в патогенез ДГПЖ вносит инфравезикальная обструкция – препятствие для выхода мочи из мочевого пузыря. На фоне длительной обструкции происходит ремоделирование мышечного слоя мочевого

пузыря, что приводит к появлению ирригативных симптомов. В конце концов мышечный слой истончается, атрофируется, вследствие чего образуются псевдивертикулы и возникает атония мочевого пузыря.

Диагностические методы исследования ДГПЖ включают применение опросников International Prostate Symptom Score, осмотр и пальцевое ректальное исследование, общий анализ мочи, определение уровня простат-специфического антигена, подсчет скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина в крови, ультразвуковое исследование с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрию, уретроцистоскопию и расширенное уродинамическое исследование по показаниям.

Консервативная терапия альфа-адреноблокаторами способствует расслаблению гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря, уменьшению сопротивления потоку мочи, влияет на динамический компонент обструкции. Лечение препаратами этой группы характеризуется быстрым началом действия, однако альфа-адреноблока-



Проект «На камеру»

торы практически не воздействуют на ткань простаты. Эти лекарственные средства способны вызывать не только ретроградную эякуляцию, но и анэякуляцию. Поэтому в назначении альфа-адреноблокаторов существует ряд ограничений.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы действуют достаточно медленно и только при длительном применении приводят к стабилизации или уменьшению объема предстательной железы и воздействуют на статический компонент инфравезикальной обструкции. Препараты этой группы могут негативно влиять на половое влечение и образование компонентов семенной жидкости, поэтому их не следует назначать тем пациентам, которые стремятся к сохранению половой активности. Они показаны при умеренных и тяжелых симптомах на фоне объема простаты более 40 см³ и уровне простат-специфического антигена более 1,4–1,6 нг/мл.

Лечение М-холиноблокаторами приводит к расслаблению гладкой мускулатуры мочевого пузыря, уменьшает частоту позывов к мочеиспусканию, но не влияет на инфравезикальную обструкцию. М-холиноблокаторы показаны при доминирующих симптомах накопления, но противопоказаны при большом объеме остаточной мочи.

Существуют абсолютные и относительные показания к проведению хирургического лечения ДГПЖ. К абсолютным показаниям относят частую острую задержку мочи, парадоксальную ишурию, рецидивирующие инфекции мочевых путей, камни мочевого пузыря или дивертикулы, макрогематурию, гидронефроз, а к относительным – наличие средней доли простаты, недостаточную эффективность консервативной терапии или осознанный отказ пациента от нее в пользу хирургического лечения.

Классические методы хирургического лечения представлены трансуретральной резекцией простаты (ТУРП), лазерной энуклеацией, различными вариантами аденомэктомии, эмболизацией артерий простаты. По мнению эксперта, у молодых мужчин для хирургической коррек-

ции инфравезикальной обструкции приоритетной считается трансуретральная инцизия простаты.

Сегодня для лечения ДГПЖ используют новые малоинвазивные методики. Они могут быть вариациями традиционных методов лечения, например трансуретральная резекция или лазерная энуклеация со сбережением массива ткани вокруг семенного бугорка, либо робот-ассистированная везикоскопическая аденомэктомия со сбережением простатической уретры. Но особого внимания заслуживают минимально инвазивные хирургические методы лечения – Minimally Invasive Surgery Techniques (MIST). К ним относят паровую абляцию предстательной железы, простатический уретральный лифтинг, моделирование простатической уретры, баллонную дилатацию предстательной железы с покрытием паклитаксолом и др.

Основная парадигма методов лечения заключается в увеличении просвета простатического отдела уретры без удаления ткани. В идеале эти методы подразумевают возможность выполнения манипуляций под местной анестезией или седацией в амбулаторных условиях, хотя не все современные методы MIST данному требованию соответствуют. Большинство минимально инвазивных хирургических методов лечения осуществляют трансуретральным доступом.

Для лечения ДГПЖ используют дилатационные методики, например баллонный катетер с лекарственным покрытием Optilume. Преимущества этого метода заключаются в отсутствии термического воздействия на предстательную железу, возможности выполнения под местной анестезией и отсутствии задокументированного влияния на сексуальную функцию.

Также в настоящее время применяют имплантируемые системы, направленные на расширение простатического отдела уретры. Наиболее привлекательна методика с использованием стента Allium. Проблемами других перманентных стентов

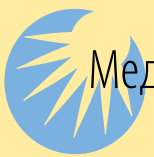
(Memotherm, Memokath) являются инкрустация, врастание ткани, трудности при удалении и при необходимости выполнения традиционных трансуретральных вмешательств.

Другим видом MIST является простатический уретральный лифтинг UroLift. Его преимуществом считают сохранение качества семяизвержения. К недостаткам следует отнести то, что внутрипросветные имплантаты состоят из стали, поэтому имплант небезопасен при проведении магнитно-резонансной томографии.

Еще одним вариантом имплантируемой системы является iTind. Нитиноловое устройство устанавливается на 5 дней в простатический отдел уретры. Дизайн импланта разработан таким образом, чтобы вызвать ишемический некроз ткани предстательной железы. Через месяц, когда некроз разовьется и пациент будет иметь стойкий результат, его удаляют.

Проанализировав возможности еще нескольких вариантов имплантируемых систем, эксперт рассмотрел достоинства и недостатки эндоваскулярных и инъекционных, а также аблятивных методик, особо выделив методику паровой абляции Rezum. Rezum – одна из немногих методик, которая применима при наличии средней доли предстательной железы. Ее можно выполнять в амбулаторных условиях, хотя после операции требуется катетеризация мочевого пузыря на достаточно длительный срок. Важно, что через 3 месяца после вмешательства восстанавливается эякуляция.

Завершая выступление, Т.В. Шатылко представил данные метаанализа, согласно которому простатический уретральный лифтинг UroLift и паровая абляция Rezum превосходят метод ТУРП по сохранению сексуальной функции. Однако большинство MIST уступают ТУРП в отношении снижения объема остаточной мочи, то есть они менее эффективны при лечении пациентов с выраженной хронической задержкой мочеиспускания. 🌐



Эффективна ли диета при мочекаменной болезни?

Мочекаменная болезнь (МКБ) часто рецидивирует из-за того, что нарушения обмена веществ, ставшие причиной образования камня, сохраняются. Вопросу эффективности диеты при МКБ был посвящен 15-й выпуск авторского проекта д.м.н. М.Ю. Просяникова «МКБ: теория и практика», трансляция которого состоялась 23 июля 2025 года.

Мочекаменная болезнь – хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или факторов внешней среды. Как отметил Михаил Юрьевич ПРОСЯНИКОВ, д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры биомедицинской безопасности МГТУ им. Н.Э. Баумана, при нерациональном питании увеличивается риск возникновения мочекаменной болезни (МКБ). По оценкам экспертов, при употреблении достаточного количества магния, калия, кальция и кофеина риск развития МКБ снижается, в то время как при употреблении натрия и фруктозы этот риск повышается. Достаточный питьевой режим, включающий потребление некалорийных и низкокалорийных напитков, оказывает благоприятное влияние на снижение риска возникновения камней в органах мочевыделительной системы. Безусловно, правильный режим питания, соблюдаемый пациентом, является залогом успеха профилактики МКБ. Разработанная экспертами специальная анкета позволяет оценить стереотип питания пациента и при необходимости скорректировать рацион. Подробно о диете при МКБ рассказывал в своем выступлении Дмитрий Алексеевич ВОЙТКО, к.м.н., старший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –

филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Согласно клиническим рекомендациям Министерства Российской Федерации, пациентам, относящимся к группе низкого риска рецидива МКБ, показано поддержание суточного диуреза в объеме 2,5 литра, ограничение потребления белка до 0,8–1 г/кг массы тела в сутки, потребление с пищей кальция 1000–1200 мг в сутки, ограничение потребления соли до 3–5 г в сутки. Однако в рутинной практике специалистам чаще приходится иметь дело с пациентами, имеющими рецидивы МКБ в анамнезе. Эксперт представил специфические диетические рекомендации в зависимости от выявленных литогенных нарушений обмена веществ, обусловленных гиперкальциурией, гиперурикемией, гипероксалурией, гипоцитратурией и нарушением pH мочи. Диетические рекомендации при гиперкальциурии включают потребление с пищей кальция порядка 1000–1200 мг в сутки, умеренное ограничение соли до 3,5 г/сут, низкое потребление белка (до 1 г/кг массы тела), прием жирных кислот, потребление продуктов, содержащих калий. Диетические рекомендации при гипероксалурии, в первую очередь, предполагают запрет потребления продуктов с высоким содержанием оксалатов, к которым относятся щавель, сельдерей, ревень, шпинат, орехи, листья свеклы, шоколад и пр. Кроме того, необходимо ограничить потребление жиров и кальция до 1000–1200 мг в сутки, а также витамина С до 500 мг/сутки. Следует

увеличить потребление продуктов, содержащих витамины группы А, В6, D, магний,

Диетические рекомендации при гиперурикемии прежде всего предусматривают умеренное потребление белка – не более 0,8–1 г/кг массы тела, преимущественно растительного происхождения, ограничение потребления мяса, рыбы, грибов, спаржи, шпината и высокоуглеводных напитков.

Диетические рекомендации при гипоцитратурии включают потребление большого количества овощей и фруктов (за исключением продуктов, богатых щавелевой кислотой), свежевыжатого лимонного и апельсинового соков. При этом потребление грейпфрутового сока не показано, поскольку грейпфрутовый сок увеличивает экскрецию не только цитратов, но и оксалатов. К нарушениям, сопутствующим камнеобразованию в мочевых путях, относят нарушение кислотообразующей функции почек и высокую плотность мочи. Неслучайно у более 80% пациентов имеет место нарушение уровня pH мочи, поэтому этот параметр – один из важных метаболических показателей при МКБ, контроль и коррекция которого необходимы.

Резюмируя вышесказанное, Д.А. Войтко констатировал, что эффективность диеты в лечении МКБ не вызывает сомнений. В большинстве случаев коррекция обмена веществ у пациентов с МКБ возможна при проведении общих и специфических диетических интервенций, в том числе в комплексе с приемом определенных лекарств. 🌐

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Организаторы

При поддержке



XXV

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

11-14 сентября 2025, КАЗАНЬ

Среди важных событий:

- Премия РОУ «Дело жизни» — всероссийская премия в области урологии, учреждённая Российским обществом урологов в 2022 году

Заявки принимаются до 6 августа 2025 г. включительно

- I Всероссийская олимпиада по урологии
14 сентября 2025 года

Место проведения: «Казань Экспо»

Республика Татарстан, Лаишевский район,
село Большие Кабаны, улица Выставочная,
здание 1, корпус 1



congress-rou.ru/rou2025

По вопросам участия:

Лилия Позитурина

Моб: +7 (926) 918-96-80

E-mail: info@congress-rou.ru



Реклама

ОСТОРОЖНО, ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ!

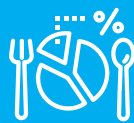
Последствия гиперфосфатемии при хронической болезни почек¹⁻⁷



Прогрессирование
МХН-ХБП



Сердечно-сосудистые
события

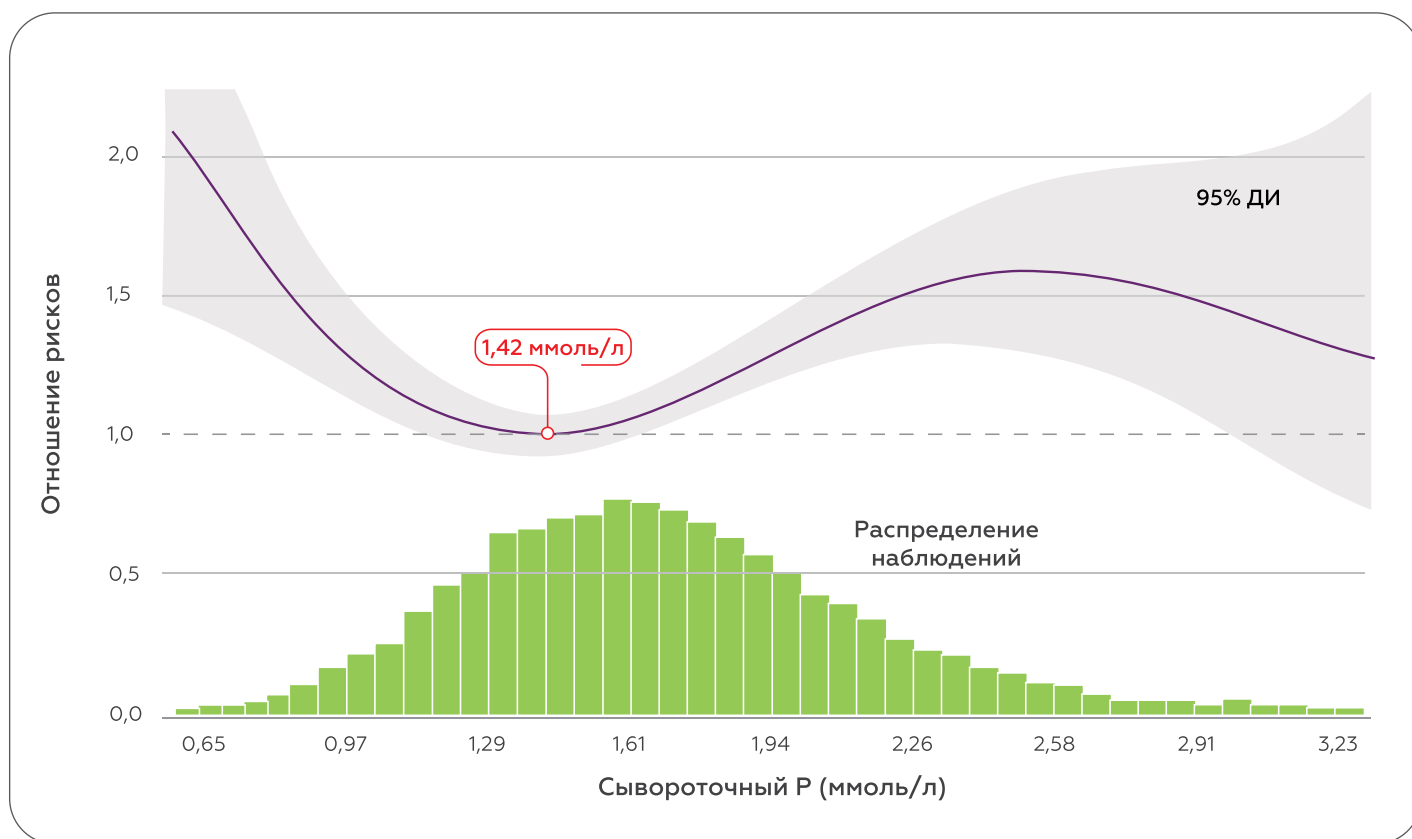


Снижение
нутритивного статуса
на фоне диеты



Повышение риска
смерти

**Самый низкий риск смертности отмечается
при значениях фосфатов в сыворотке от 1,16 до 1,68 ммоль/л⁸**



**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОСФОРА КРОВИ МОЖЕТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ПРОБЛЕМ
СО ЗДОРОВЬЕМ И РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ СИСТЕМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Ссылки на литературу:

1. Isakova T et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-396, 2. Cozzolino M et al. Kidney Int. 2005;68:429-436, 3. Block GA et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2208-2218, 4. Fernandez-Martin J et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1542-1551, 5. Kalantar-Zadeh K et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:519-530, 6. Martin KJ and González AE. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:440-446, 7. Moon H et al. BMC Nephrology. 2019;20:362, 8. Fernández-Martín JL et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1542-1551

Адрес:

115054, Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 5

Тел.: +7 (495) 788 52 89

E-mail: inforussia@csllabehring.com

CSL Vifor

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие¹

1 КАПСУЛА
в день¹

2 ПОКАЗАНИЯ¹

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
- хронический простатит^{1*}

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ
НЕ ОГРАНИЧЕНА¹**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

*Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите.
1. Общая характеристика лекарственного препарата Простамол® Уно

Базовая информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно

Показания к применению: Препарат Простамол Уно показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (I и II стадии); для устранения дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** гиперчувствительность к экстракту плодов пальмы ползучей или к любому из вспомогательных веществ (Желатин сульфидированный, Глицерин 85%, Титана диоксид, E171, Краситель железа оксид черный, E172, Краситель железа оксид желтый, E120, Карминный лак, E120). **Режим дозирования и способ применения:** Рекомендуемая доза препарата Простамол Уно составляет 320 мг (1 капсула) 1 раз в сутки в одно и тоже время. Продолжительность курса терапии не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. Внутрь, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. **Нежелательные реакции:** Нарушения со стороны иммунной системы – Частота неизвестна: аллергические реакции на компоненты препарата. Желудочно-кишечные нарушения – Редко: дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, изжога (при приеме натощак). Условия отпуска из аптек: без рецепта. Информация для специалистов здравоохранения.

Если у вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com. RU-PROS-06-2025-v01-print, утверждено 02.04.2025.

Ознакомьтесь с полной
информацией о лекарственном
препарате Простамол® Уно,
используя QR-код



ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>