

Эффект оксигидроксида железа на эндогенные кальций-фосфатные протеиновые частицы при хронической болезни почек: от нового понимания молекулярных механизмов до клинической значимости

Г.В. Волгина, д.м.н., проф.¹, М.Ю. Дудко, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Галина Владимировна Волгина, volginagv@mail.ru

Для цитирования: Волгина Г.В., Дудко М.Ю. Эффект оксигидроксида железа на эндогенные кальций-фосфатные протеиновые частицы при хронической болезни почек: от нового понимания молекулярных механизмов до клинической значимости. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (21): 12–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-21-12-24

Перегрузка фосфатами является первичным драйвером всех проявлений минерально-костных нарушений (МКН) и развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек (ХБП). Новое понимание сердечно-сосудистой патологии, включающей образование недавно открытых кальций-фосфатных протеиновых частиц (КФПЧ), которые являются потенциальным биомаркером возникновения и прогрессирования кальцификации сосудов (КС), модификация данного фактора риска МКН и сердечно-сосудистой патологии, несомненно, приведет к улучшению терапевтических вмешательств и, возможно, улучшит неблагоприятные исходы у пациентов с ХБП. Полученные данные влияния оксигидроксида железа на КФПЧ свидетельствуют о снижении образования эндогенных КФПЧ, способности уремической сыворотки вызывать КС, активировать эндотелиальные клетки и ослаблять системное воспаление у большинства пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом диализа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, кальций-фосфатные протеиновые частицы, гиперфосфатемия, кальцификация сердечно-сосудистой системы, фосфат-связывающие средства, оксигидроксид железа

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). У пациентов с ХБП присутствуют традиционные факторы риска развития ССЗ, такие как пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, курение. Кроме того, все больше фактических данных свидетельствуют о том, что нетрадиционные факторы риска, специфичные для ХБП, играют ключевую роль в патогенезе

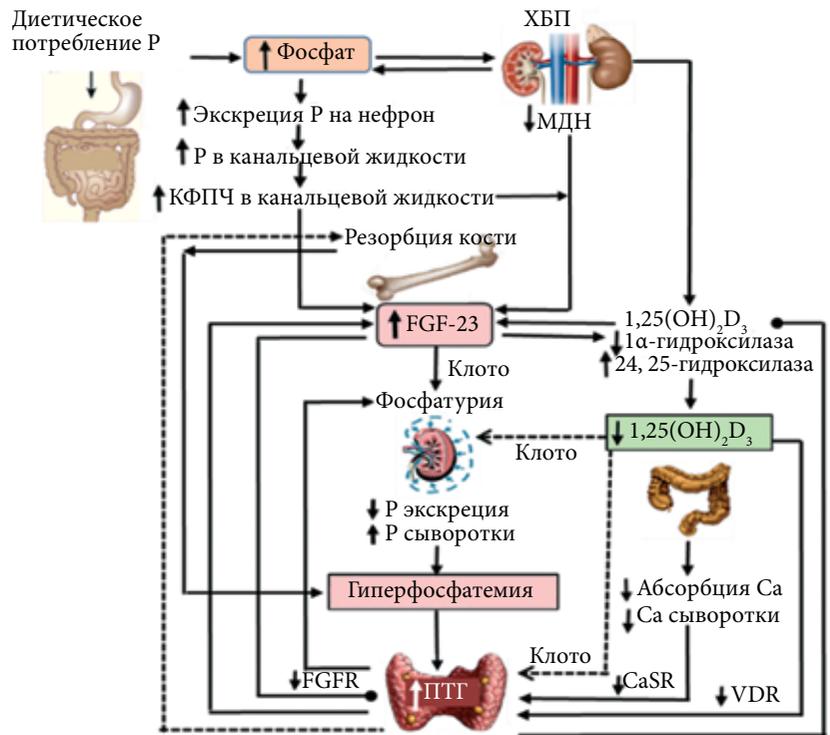
ССЗ. К таким факторам относятся почечная анемия, хроническое воспаление, повышенный окислительный стресс, уремические токсины и минерально-костные нарушения (МКН), которые среди нетрадиционных факторов риска стали важным игроком в патогенезе ССЗ [1]. Со времени проведения первых исследований наше понимание МКН при ХБП значительно расширилось, и постепенно раскрываются новые сложные механизмы, лежащие в его основе. Однако по-прежнему существует множество нерешенных вопросов

в патогенезе синдрома МКН. Одним из них является изучение механизма нарушения гомеостаза фосфатов у пациентов с ХБП, связанного с различной патологией сердечно-сосудистой системы, в первую очередь эктопической кальцификацией, гипертрофией левого желудочка, увеличением числа сердечно-сосудистых событий, а также с повреждением почек, заболеванием костей, развитием вторичного гиперпаратиреоза, которые еще больше усиливают нарушение фосфатной регуляции, и повышением летальности. Тем не менее фармакотерапия, направленная непосредственно на клинические последствия гиперфосфатемии, по-прежнему остается областью большой неудовлетворенной медицинской потребности.

Фосфат-центрическая парадигма хронической болезни почек

Фосфор (P) является важным микроминералом, играющим ключевую роль в клеточном метаболизме и структуре тканей. Уровни кальция и фосфатов в сыворотке крови строго регулируются в организме человека. Уровень P в сыворотке крови поддерживается в гомеостатическом диапазоне кишечником, костями и почками. Поскольку P участвует в ряде физиологических процессов, поддержание его гомеостаза очень важно. Этот процесс координируется эндокринной системой благодаря высокоинтегрированному действию нескольких ключевых гормонов, включая фактор роста фибробластов (FGF-23), корцептор Клото, паратиреоидный гормон (ПТГ) и 1,25-дигидроксивитамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), участвующих в регуляции гомеостаза фосфатов (рисунок). Гомеостаз фосфатов поддерживается благодаря сбалансированному поступлению и выведению из организма и может быть легко нарушен при состояниях, превышающих физиологически необходимое поступление P в организм. Перегрузка P может быть вызвана превышением потребления фосфата с пищей. Приверженность диете с высоким содержанием белка, повышенное потребление обработанных пищевых продуктов и использование пищевых добавок с высоким содержанием неорганического P способствовали возникновению острых скачков или преходящему повышению уровня P в сыворотке крови. Это может быть частично объяснено высокой эффективностью абсорбции, особенно неорганического P, присутствующего как в пищевых добавках, так и в лекарственных препаратах, а также циркадными колебаниями сывороточного P. Было показано, что даже краткосрочные диеты с высоким содержанием P значительно увеличивают циркулирующие уровни FGF-23. Кроме того, перегрузка P обусловлена снижением количества функционирующих нефронов как вследствие процесса физиологического старения, так и прогрессирующей ХБП, заболеваниями костей, недостаточным диализом, но не ограничивается ими [2–4].

Однако вопросы о том, какие регуляторные процессы в первую очередь связаны с высокими нагрузками P и как определяется степень реакции, по-прежнему являются предметом обсуждения. Открытие системы



Примечание. МДН – масса действующих нефронов; КФПЧ – кальций-фосфатные протеиновые частицы; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; FGFR – рецепторы к FGF-23; ПТГ – паратиреоидный гормон; CaSR – кальций-чувствительные рецепторы; VDR – рецепторы к витамину D.

Схема патофизиологии МКН при ХБП

«FGF-23 – Клото» расширило представление исследователей о нарушениях, связанных с перегрузкой фосфатами. Количество экскреции фосфатов с мочой в первую очередь регулируется эндокринной системой, состоящей из FGF-23 и его облигатного корцептора Клото. На ранних стадиях повреждения почек снижается экспрессия Клото – мембранного β -гликозидазоподобного белка типа I, который придает тканевую специфичность FGF-23. Дефицит Клото повышает уровень Na^+ -зависимого фосфатного транспортера 2a (NaPi-2a), экспрессию NaPi-2c в почках и уровень NaPi-2b в кишечнике, которые могут инициировать нагрузку P при нарушении функции почек [5].

У экспериментальных мышей дефицит Клото приводит к фенотипу, характеризующемуся измененным фосфорно-кальциевым обменом с гиперфосфатемией, вторичным гиперпаратиреозом, кальцификацией сосудов (КС), гипертрофией сердца, преждевременным старением и сокращением продолжительности жизни [6]. Также сообщалось, что Клото играет как FGF-23-независимую, так и FGF-23-зависимую роль в гомеостазе P [7, 8]. FGF-23 – гормон, который секретируется остеocytes и остеобlastами и достигает своей клеточной специфичности в почках и паращитовидных железах благодаря связыванию в присутствии своего обязательного трансмембранного белка

корцептора Клото, что увеличивает сродство FGF-23 к повсеместно экспрессируемым рецепторам ФРФ. Бинарный комплекс рецептора ФРФ и Клото, экспрессирующийся в почечных канальцах, подавляет реабсорбцию P вследствие ингибирования натрий-фосфатных котранспортеров 2-го типа, тем самым способствуя их выведению с мочой. Помимо функции фосфатурического гормона, FGF-23 действует как контррегуляторный гормон – ингибирует секрецию ПТГ, снижает синтез активного витамина D (1,25-дигидроксивитамин D₃) с помощью подавления экспрессии 1 α -гидроксилазы, необходимой для синтеза, и повышения экспрессии 24-гидроксилазы, необходимой для его инактивации в клетках проксимальных канальцев почек. FGF-23, ПТГ и 1,25(OH)₂D₃ взаимодействуют друг с другом через классические петли отрицательной эндокринной обратной связи, которые влияют на транспорт Ca и P в почках, костях и кишечнике [9]. Таким образом, два фосфатурических гормона – ПТГ и FGF-23 способствуют выведению P с мочой в ответ на нагрузку P для поддержания фосфатного гомеостаза в краткосрочной (часы) и в долгосрочной (дни) перспективе соответственно [4, 10, 11].

Как только количество функционирующих нефронов снижается до уровня, соответствующего ХБП четвертой-пятой стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), происходит нарушение регуляции оси «FGF-23 – Клото». Повышенные уровни FGF-23 и ПТГ больше не способны поддерживать фосфатный баланс через усиление экскреции P оставшимися функционирующими нефронами, повышается концентрация P в жидкости канальцев, что в конечном итоге приводит к развитию явной гиперфосфатемии, которая стимулирует дальнейшую секрецию FGF-23 клетками костной ткани [12]. Однако FGF-23, вероятно, не является надежным биомаркером нагрузки P, поскольку в его регуляции также участвуют ПТГ, кальцитриол, кальций, эритропоэтин (EPO), факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), различные воспалительные стимулы и почечный клиренс [13].

Кальций-фосфатные протеиновые частицы: протективные и патогенные эффекты

Недавно был выяснен молекулярный механизм раннего хронического повреждения почек, вызванного перегрузкой P [14]. Кальций и фосфат, содержащиеся в рационе, всасываются путем трансклеточного и параклеточного транспорта через эпителий кишечника, концентрация Ca и P в интерстициальном пространстве увеличивается и в результате спонтанно образуются коллоидные наночастицы, называемые кальций-фосфатными протеиновыми мономерами (КФПМ), которые попадают в портальный и/или системный кровотоки через лимфатическую систему, где немедленно связываются с сывороточным белком фетуина-А, секретлируемым печенью, абсорбируют белки из окружающей среды и объединяют их в кластеры белка и аморфного фосфата кальция (Ca₃(PO₄)₂). КФПМ фильтруются клубочками, поступают в канальцевую

жидкость и, как предполагается, запускают секрецию FGF-23 [11, 15, 16].

Несмотря на то что существуют большие индивидуальные и видовые различия в количестве нефронов и величине экскреции P с мочой, у здоровых молодых людей на почку приходится около 1 млн нефронов и в среднем в день экскретируется около 1,0 г P. Таким образом, экскреция P из расчета на один нефрон оценивается примерно в 0,5 мкг в день. С уменьшением количества функционирующих нефронов в процессе прогрессирования ХБП до 0,5 млн экскреция P из расчета на нефрон может достигать 1,0 мкг в день [17]. Как только внеклеточная жидкость перенасыщается ионами P и Ca, превышающими предел растворимости, КФПМ спонтанно подвергаются агрегации, превращаясь в первичные кальций-фосфатные протеиновые частицы (КФПЧ-I), которые имеют сферическую природу, циркулируют в плазме и функционируют как физиологический регулятор минерального гомеостаза крови, препятствуя кальцификации [2, 18]. Первичные КФПЧ подвергаются дальнейшей агрегации и созреванию под влиянием концентрации фетуина-А, фосфата, ионов кальция и магния, а также pH окружающей среды. В результате КФПЧ-I реорганизуются из коллоидных наночастиц во вторичные КФПЧ-II, которые содержат в своей сердцевине кристаллический гидроксиапатит, они крупнее КФПЧ-I, более плотные, с большим диаметром, нерастворимы в сыворотке крови и имеют иглообразную кристаллическую структуру.

Пересыщение сыворотки также используется для измерения половины максимального времени перехода, необходимого для трансформации из аморфного состояния в кристаллическое. Установлено, что половина времени, необходимого для спонтанного перехода от КФПЧ-I к КФПЧ-II, обозначаемая как T50, является сильным предиктором кальцифицирующих свойств сыворотки. Сыворотка с более высоким T50 менее склонна к кальцификации тканей по сравнению с сывороткой с более низким T50. Повышенная склонность сыворотки к образованию КФПЧ-II наблюдается в виде снижения T50. Вторичные КФПЧ интернализируются клетками сосудов, вызывая массовый приток ионов кальция в цитозоль, что приводит к провоспалительному ответу, клеточной дисфункции и гибели клеток [19, 20].

Образование кальций-фосфатных микрокристаллов сопровождается снижением уровня Ca в крови и инактивацией кальций-чувствительного рецептора (CaSR), индуцирует секрецию ПТГ. ПТГ обладает активностью, повышающей уровень Ca в крови и экскрецию P с мочой, благодаря чему уровни Ca и P в крови восстанавливаются до базового значения. Эта негативная обратная связь для поддержания фосфатного гомеостаза возникает в течение нескольких часов после приема P с пищей [21].

Кроме того, КФПЧ могут функционировать как переносчик, который доставляет Ca и P, всасываемые из желудочно-кишечного тракта, непосредственно в кость [18, 21].

Тем не менее неясно, как остеоциты/остеобласты воспринимают поступление P, индуцируя экспрессию и секрецию FGF-23. Возможный механизм заключается в том, что остеобласты/остеоциты секретируют FGF-23, воспринимая постпрандиальное повышение уровня P в крови через предполагаемый «фосфат-чувствительный рецептор». Однако фосфат-чувствительный рецептор не был идентифицирован. Эта гипотеза аналогична тому факту, что клетки паращитовидной железы секретируют ПТГ при снижении концентрации Ca в крови благодаря CaSR, улавливая изменения его уровня в крови и регулируя секрецию ПТГ. Однако некоторые данные опровергают эту гипотезу. Во-первых, уровни FGF-23 в сыворотке крови коррелировали не только с уровнем P в сыворотке, но и с уровнем Ca. Во-вторых, увеличение сывороточного P не привело к повышению уровня сывороточного FGF-23, когда уровень Ca в сыворотке был низким, и наоборот. А именно, при наличии гипофосфатемии уровень FGF-23 не повышался в ответ на повышение уровня Ca в сыворотке крови. Эти наблюдения указывают на то, что концентрация Ca и P в сыворотке крови должна быть выше определенного уровня, чтобы индуцировать секрецию FGF-23 [22, 23].

В культивируемых остеобластных клетках увеличение концентрации Ca или P в среде индуцировало экспрессию FGF-23, которая зависела от образования КФПЧ. Когда бисфосфонат блокировал переход аморфной фазы КФПМ в кристаллическую форму КФПЧ, экспрессия FGF-23 увеличивалась. Это позволяет предположить, что мелкие КФПЧ, содержащие аморфные кальций-фосфатные осадки, действуют как более мощный индуктор FGF-23, чем более крупные КФПЧ, содержащие кристаллические кальций-фосфатные осадки. У мышей болюсное введение P через пероральный зонд временно увеличивало уровни циркулирующих КФПЧ с последующим умеренным повышением экспрессии ФРФ и уровней FGF-23 в сыворотке крови. Однако постоянная нагрузка P с пищей вызывала значительное и стойкое увеличение циркулирующих КФПЧ и уровней FGF-23. Визуализация *in vivo* подтвердила, что КФПЧ, введенные внутривенно, проникали в костный мозг и осаждались на внутренней поверхности кости, что указывает на то, что эти частицы имеют прямой доступ к остеобластам. К.-И. Акиама и соавт. предположили [21], что остеобласты индуцируют экспрессию и секрецию FGF-23, когда они ощущают увеличение внеклеточных КФПЧ после приема P. На ранних стадиях заболевания почек пищевая нагрузка P, с одной стороны, и уменьшение числа функционирующих нефронов у пациентов с ХБП, с другой, сопровождаются ростом уровня FGF-23 в сыворотке крови. FGF-23 снижает всасывание P, поступающего с пищей, ингибируя реабсорбцию P в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции P с мочой для поддержания фосфатного баланса прежде, чем появятся изменения в сывороточном уровне P, и рассматривается как физиологическая реакция.

Эта серия событий указывает на то, что как Ca, так и P необходимы для индукции секреции FGF-23 и, возможно, не фосфат, а именно КФПЧ могут индуцировать секрецию и выработку FGF-23, которые являются не биологическим процессом, а физико-химическим явлением, развивающимся спонтанно с течением времени. Физиологический смысл формирования КФПЧ заключается в агрегации избыточных ионов Ca и P, их своевременном выведении макрофагами, особенно клетками Купфера в печени и предотвращении эктопической кальцификации. Таким образом, КФПЧ являются физиологическим модулятором эндокринной оси «FGF-23 – Клото» [24–26].

Клиническая значимость формирования кальций-фосфатных протеиновых частиц

В последнее десятилетие активно проводятся работы по исследованию физиологической и патофизиологической значимости КФПЧ, поскольку, с одной стороны, данные частицы являются важным звеном минерального гомеостаза, аккумулируя избыточные ионы кальция и фосфора и выводя их из организма, а с другой – повышенные уровни циркулирующих КФПЧ ассоциированы с высоким риском неблагоприятных исходов, включая основные сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с додиализной и терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), реципиентов почечного трансплантата [27–30]. Перегрузка P оказывает токсическое воздействие различными путями, включая прямое воздействие и косвенные эффекты, связанные с компенсаторными реакциями, такими как формирование КФПЧ, повышение уровня FGF-23 и ПТГ. Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что перегрузка P связана с неблагоприятными исходами, даже когда уровни P находятся в пределах нормы, увеличивая риск смерти, сердечно-сосудистых осложнений и КС как у здоровых взрослых, так и у пациентов с ХБП. Уровни фосфатов 3,9–4,7 мг/дл были связаны с линейным увеличением числа сердечно-сосудистых событий у людей с нормальной функцией почек и пациентов с ХБП первой и второй стадии [31, 32].

Клиническая значимость КФПЧ обусловлена наблюдением повышения циркулирующих уровней у пациентов с ХБП, корреляцией с параметрами воспаления (высокочувствительный уровень С-реактивного белка), жесткостью сосудов (скорость пульсовой волны в аорте), КС (оценка кальцификации артерий) и толщиной бляшек в коронарных артериях, развитием и прогрессированием уремической артериолопатии, атеросклероза, тяжестью и прогрессированием КС, а также развитием острых сердечно-сосудистых событий и смертностью [30, 33–37].

Как только концентрация P в жидкости канальцев превышает пороговое значение, повышаются уровень FGF-23 и концентрация P в жидкости проксимальных канальцев, увеличивается риск образования КФПЧ в жидкости канальцев, которые вызывают повреждение канальцев с помощью связывания с экспрессируемым

на поверхности клеток канальцев Toll-подобным рецептором 4 (TLR4). K. Shiizaki и соавт. [14] пришли к выводу, что TLR4-зависимое повреждение почечных канальцев *in vivo* было вызвано не активацией передачи сигналов TLR4 КФПЧ, а скорее взаимодействием с КФПЧ на поверхности клеток проксимальных канальцев в течение шести часов или дольше против потока канальцевой жидкости, что способствовало эндоцитозу, вызывая нарушение эндосомального транспорта и повреждение клеток канальцев. Стойкое повреждение канальцев вызывает интерстициальный фиброз, уменьшает количество нефронов и дополнительно повышает уровень FGF-23, вызывая спираль ухудшения, приводящую к прогрессирующей потере нефронов. У людей прогрессирование ХБП начиналось, когда уровень FGF-23 в сыворотке крови превышал 53 пг/мл [14].

Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что КФПЧ, циркулирующие наноразмерные агрегаты, опосредуют некоторые токсические эффекты на многочисленные типы клеток сосудов и клапанов, включая эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), адвентициальные фибробласты, интерстициальные и эндотелиальные клетки клапанов сердца, индуцируют экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [38, 39].

Результаты исследования, проведенного K. Shiizaki и соавт. [14], показали, что КФПЧ ответственны за гибель клеток, вызванную высоким содержанием внеклеточного P, и подтвердили, что добавление алендроната, который ингибирует переход фосфата кальция из аморфной фазы в кристаллическую, дозозависимым образом подавляет индуцируемую P гибель клеток и, наоборот, добавление синтезированных КФПЧ в обычную среду снижало жизнеспособность клеток дозозависимым образом. Эти наблюдения указывают на то, что образование кристаллов фосфата кальция необходимо и достаточно для того, чтобы высокое содержание внеклеточного P повреждало клетки проксимальных канальцев. Хотя обе формы КФПЧ обладают провоспалительным действием и индуцируют гиперплазию интимы ГМКС, которые были более выражены у КФПЧ-II. Это можно объяснить содержанием в них гидроксипатита в кристаллической форме и различным средством к связыванию с рецепторами, что запускает различные сигнальные каскады [39–43].

Кальций-фосфатные протеиновые частицы – медиаторы кальцификации сосудов

КС была признана одной из основных причин повышения жесткости артериальной стенки, приводящей к значительным механическим изменениям, которые изменяют растяжимость сосудов, вызывая увеличение скорости пульсовой волны и повышение артериального давления. Структурные изменения, вызванные КС, в свою очередь, сопровождаются артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и сердечной

недостаточностью, что позволяет считать КС основным независимым фактором риска развития ССЗ и повышения общей смертности у пациентов с ХБП [44]. КС была определена как патологическое отложение кристаллов Са в сосудистой сети. У пациентов с ТПН уремиическая среда характеризуется наличием большого количества уремиических токсинов и КФПЧ-II, которые являются индукторами КС, и развивается раньше по сравнению со здоровыми субъектами. КС при ХБП представлена двумя основными типами кальцификации: интимальной и медиальной. Кальцификация интимы связана с атеросклерозом, при котором Са²⁺ откладывается вместе с липопротеинами, а также фосфолипидами в атеросклеротических бляшках, в то время как медиальная кальцификация, более распространенная при ХБП, является результатом остеогенного процесса, сходного с внутримембранозной оссификацией, которая не зависит от атеросклероза и вызывает снижение податливости сосудистой стенки [45–47].

КС представляет собой сложный многофакторный процесс, центральную роль в котором играют трансдифференцировка ГМКС и апоптоз. Фосфат напрямую воздействует на рецептор R1T1, стимулируя ГМКС постоянно трансформироваться из сократительного в остеохондрогенный фенотип, обладающий кальцифицирующей способностью. Как только происходит эта трансформация, эти остеобластоподобные клетки начинают вырабатывать отложения гидроксипатита, которые обычно находятся в кости. При развитии ТПН ГМКС реагируют на токсичную уремиическую среду, усиливая аналогичную трансформацию, могут становиться апоптотическими и действовать как очаг инициации кальцификации [48].

В отличие от КФПМ, которые кажутся в основном инертными по отношению к клеткам сосудов *in vitro* [16], сформированные КФПЧ были вовлечены в качестве потенциальных медиаторов повреждения сосудов, вызывающих воспаление, эндотелиальную дисфункцию и КС [35, 38, 49]. Эндотелий представляет собой барьер между циркулирующими КФПЧ и подлежащей сосудистой тканью и является первой популяцией клеток, подвергающихся воздействию КФПЧ после их образования. Эндотелиальная дисфункция определяется как патологическое состояние, при котором происходит сужение сосудов вследствие дисбаланса относительного вклада эндотелиальных расслабляющих и сокращающих факторов. Воспалительная активация эндотелия и эндотелиальная дисфункция запускаются проатерогенными и провоспалительными сигнальными молекулами и играют ключевую роль в развитии атеросклероза и КС.

Недавние данные свидетельствуют о том, что КФПЧ являются прямыми медиаторами эндотелиальной дисфункции [50, 51]. Установлено, что последствием интернализации КФПЧ является патологическая активация эндотелия, сопровождаемая выделением провоспалительных цитокинов в микроокружение и системный кровоток, адгезией лейкоцитов к эндотелию, развитием эндотелиально-мезенхимального

перехода с постепенной потерей клетками эндотелиального фенотипа в сочетании с приобретением фенотипа мезенхимального [52]. Одним из возможных механизмов, с помощью которого КФПЧ могут индуцировать эндотелиальную дисфункцию, является снижение экспрессии мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и выработки нитритов, что указывает на снижение биодоступности оксида азота (NO) путем подавления экспрессии или активности эндотелиальной eNOS либо путем опосредованного активными формами кислорода поглощения NO [52]. Митохондрии являются основным источником окислительного стресса в клетках, а высокие уровни Р, воздействующие на митохондрии, увеличивают высвобождение свободных радикалов. Одним из основных эффекторов, индуцируемых Р, вероятно, является внутриклеточное повышение уровня Са, которое вызывает внутриклеточное окислительное фосфорилирование. Связь между окислительным стрессом и КС была доказана, когда было обнаружено, что накопление активных форм кислорода способно индуцировать экспрессию RUNX2, поддерживающую остеобластную трансдифференцировку ГМКС. Перегрузка Р вызывает дисбаланс между антиоксидантами и активными формами кислорода в ГМКС, и еще одним свидетельством участия окислительного стресса является эффект антиоксидантов, которые являются защитными при кальцификации ГМКС [53]. Альтернативно КФПЧ могут повышать уровни асимметричного диметиларгинина, эндогенного ингибитора NO [54]. Точный механизм, с помощью которого КФПЧ индуцируют эндотелиальную дисфункцию, нуждается в дальнейшем изучении. Вторичные КФПЧ могут индуцировать кальцификацию в культивируемых ГМКС и врожденные иммунные реакции в культивируемых макрофагах, как если бы они были патогеном. КФПЧ-II (в отличие от КФПЧ-I) непосредственно индуцируют воспаление и ускоряют фенотипические изменения в ГМКС, что приводит к кальцификации сосудистой стенки и сердечных клапанов, индуцирует синтез воспалительных цитокинов в лейкоцитах, макрофагах, ГМКС и сосудистых интерстициальных клетках. Активация инфламасом в ответ на КФПЧ-II в настоящее время рассматривается как один из важнейших этапов сердечно-сосудистой кальцификации [55, 56].

Исследования показали, что КФПЧ-II индуцируют кальцификацию ГМКС *in vitro*, а также секрецию ФНО- α в макрофагах, увеличивают экспрессию костного морфогенетического белка-2, а также ядерного фактора каппа-В в ГМКС. Было также показано, что кальцификация ГМКС является результатом поглощения КФПЧ-II клетками, причем КФПЧ-II обнаруживаются внутриклеточно в кальцинированных ГМКС [39, 55]. Однако существуют разногласия относительно индукции остеохондрогенной дифференцировки с помощью КФПЧ. Для иллюстрации в некоторых исследованиях сообщается о снижении остеохондрогенной дедифференцировки, когда блокируется образование вторичных КФПЧ [57], тогда как в других исследовани-

ях не удалось идентифицировать признаки остеохондрогенных генов в кальцинированных поражениях [58]. Механистическое понимание влияния КФПЧ на остеохондрогенную дедифференцировку ГМКС ограничено, однако элиминация КФПЧ из сыворотки крови пациентов с ТПН снижает способность сыворотки индуцировать остеохондрогенную дедифференцировку и сводит на нет ее прокальцифицирующую способность. Аналогичным образом добавление КФПЧ, полученных от пациентов с ТПН, в сыворотку крови здоровых доноров способствует остеохондрогенной дедифференцировке ГМКС [59]. КФПЧ-индуцированная остеохондрогенная дедифференцировка, по-видимому, ограничивается КФПЧ-II, поскольку ингибирование перехода из аморфного состояния в кристаллическое предотвращает кальцификацию [57].

КС происходит во внеклеточном пространстве и инициируется секрецией кальцифицирующих микровезикул (КМВ) из ГМКС и макрофагов бляшек, которые представляют собой места образования ядер для кальцификации матрикса [60–62]. КМВ клеточного происхождения отличаются от КМВ, переносимых через кровь. КМВ и КФПЧ различаются по происхождению, размеру, наличию мембранных белков и липидов и кристалличности и представляют собой гетерогенную группу секретлируемых везикул, включая матриксные везикулы и экзосомы, которые функционируют для поддержания минерального гомеостаза [60, 63]. В физиологических условиях КМВ содержат ингибиторы кальцификации, тогда как в патогенных условиях присутствуют промоторы кальцификации. После высвобождения во внеклеточное пространство КМВ агрегируются и связываются с матриксными коллагенами с образованием центров зарождения кальцификации, кульминацией которых являются микрокальцификации, которые могут сливаться с образованием макрокальцификации в стенке сосуда [64–66].

КФПЧ могут влиять на кальцификацию посредством КМВ несколькими способами. Во-первых, КФПЧ индуцируют апоптоз ГМКС, и апоптотические тельца образуют очаг кальцификации. Во-вторых, КФПЧ вызывают повышение цитоплазматического Са²⁺, а высокие цитозольные уровни Са²⁺ в ГМКС приводят к образованию прокальцифицирующих КМВ. В-третьих, КФПЧ могут быть выделены из кальцинированных атерогенных поражений, где КФПЧ могут сливаться с развивающимися микрокальцификатами и интегрироваться в них. Механизм влияния КФПЧ на кальцификацию, опосредованную КМВ, недостаточно изучен, и полная картина отсутствует. Тем не менее склонность к кальцификации сыворотки и зрелость КФПЧ связаны с размером кальцифицированного очага, что указывает на взаимосвязь, которая заслуживает дальнейшей оценки [37, 67]. Исследования показывают, что в диализате пациентов с ТПН содержится значительное количество КФПЧ, которое также было прямо пропорционально содержанию Са²⁺ в диализате. Это позволяет предположить, что КФПЧ может быть выведен из плазмы пациентов посредством гемодиализа (ГД)

[68]. В то же время было обнаружено, что ГД увеличивает Т50, снижая склонность к кальцификации плазмы пациента [69, 70]. По-видимому, это свидетельствует о том, что уровни КФПЧ- I и КФПЧ-II в сыворотке не подвержены влиянию стандартного ГД [71]. Во-первых, это позволяет предположить, что увеличение Т50 после начала ГД связано не с клиренсом КФПЧ как таковым, а с уменьшением факторов, ускоряющих процесс их созревания, наиболее вероятно связанный с уменьшением Ca^{2+} и P. Во-вторых, КФПЧ, хотя и не выводятся из сыворотки при стандартных условиях ГД, в некоторой степени выводятся при перитонеальном диализе (ПД). Однако, если концентрация ионов Mg в растворе для ГД повышена, КФПЧ, по-видимому, проходят через диализную мембрану и выводятся из сыворотки пациента [71]. Это объясняет значительное повышение Т50 у пациентов, получавших диализный раствор, содержащий большую концентрацию Mg^{2+} по сравнению со стандартным раствором [72].

В дополнение к благоприятному влиянию повышенного содержания Mg^{2+} в диализном растворе на склонность к кальцификации сыворотки у пациентов с ХБП было обнаружено, что использование не содержащего ацетата, подкисленного цитратом диализного раствора также увеличивает Т50, снижая склонность к кальцификации [73, 74]. Напротив, КФПЧ в сыворотке крови повышаются у пациентов с ХБП третьей-четвертой стадии, причем он самый высокий у пациентов на ГД [75], но с меньшим содержанием фетуина-А по мере прогрессирования ХБП. Вероятно, у пациентов с ХБП метаболизм КФПЧ ускоряется, но фетуин-А потребляется, оказывая системное противокальцифицирующее действие, необходимое для противодействия КС при ухудшении функции почек [59].

Что касается КС, то КФПЧ в сыворотке крови, по-видимому, ведут себя по-разному в отношении динамики фетуина-А у пациентов с ХБП: более высокие уровни КФПЧ связаны с повышенной жесткостью аорты [19], а у пациентов с КС был обнаружен больший диаметр КФПЧ-II [67]. Как и следовало ожидать, уровень Т50 был обратно пропорционален тяжести кальцификации коронарных артерий у пациентов с ХБП [37], таким образом, тест на Т50, по-видимому, имитирует изменения уровня фетуина-А в сыворотке крови в отношении КС, поскольку было обнаружено, что они связаны. Уровни КФПЧ обратно коррелируют с СКФ [24], а не с Т50, который не зависел от СКФ [76]. Что касается потери минералов скелета, то C.N. Silaghi и соавт. не нашли убедительных исследований связи Т50 КФПЧ с минеральной плотностью костной ткани [77]. Однако попытка объяснить парадокс кальцификации на оси «сосудистая сеть – кость – почка» только с точки зрения содержания КФПЧ в фетуине-А является попыткой упрощения. С учетом этой точки зрения необходимы более целенаправленные исследования, чтобы продемонстрировать, что КФПЧ, скорее всего, являются ключом к пониманию того, как физиологическое окостенение соотносится с патологическим кальцинозом.

Влияние оксигидроксида железа на эндогенные частицы кальципротеина, воспаление и сосудистые клетки у пациентов, находящихся на диализе

Лечение МКН при ХБП с использованием традиционных терапевтических подходов, которые включают ограничение потребления P с пищей, назначение фосфат-связывающих препаратов (ФСП), использование активного витамина D и кальцимитетиков (влияние на костный метаболизм), адекватный диализ у пациентов с ТПН могут замедлить прогрессирование внекостной кальцификации, но эти подходы остаются спорными, поскольку рекомендуются биохимические показатели труднодостижимы. Более половины пациентов, находящихся на диализе, имеют концентрацию P в сыворотке крови выше целевых значений и нуждаются в лечении ФСП для снижения всасывания P в желудочно-кишечном тракте и достижения контроля уровня P в сыворотке крови. Данные перекрестных исследований показывают, что у пациентов, находящихся на диализе, получающих терапию ФСП, показатели смертности значительно ниже по сравнению с теми, кто не получает ФСП, даже после сопоставления показателей склонности и корректировки статуса питания [78, 79].

Крупные эпидемиологические исследования подтверждают, что повышенные концентрации P в сыворотке крови идентифицированы как основной нетрадиционный фактор риска ССЗ и смертности от всех причин у пациентов с ХБП, особенно находящихся на диализе. В этом контексте можно предположить, что контроль уровня P в сыворотке крови может привести к меньшей внекостной кальцификации и неблагоприятным исходам, и это было отличительной чертой терапевтической стратегии у пациентов с ХБП на протяжении многих лет. Недостаточность существующих стратегий регулирования уровня P для последовательного достижения и поддержания целевых уровней хорошо задокументирована [80].

Оксигидроксид железа (ОЖ) (Velphoro®) – сильнодействующий ФСП на основе железа, состоит из смеси сахарозы, крахмалов и активного компонента, многоядерного ОЖ(III) с низкой суточной дозой таблеток, одобренный для контроля концентрации P в сыворотке крови у пациентов с ХБП, находящихся на диализе [81]. Эффективность терапии ОЖ в реальных клинических условиях была тщательно оценена в ряде наблюдательных исследований, проведенных с участием большого числа пациентов, находящихся на ГД (> 6400) и ПД (~ 500) в США и Европе, как в ретроспективных, так и в проспективных когортах и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В соответствии с данными клинических исследований, реальные наблюдательные исследования продемонстрировали, что ОЖ может эффективно снижать уровень P в сыворотке крови при меньшем ежедневном приеме таблеток, чем большинство других ФСП. Эти исследования также показали, что ОЖ обеспечивает эффективный контроль уровня P в сыворотке крови при различных условиях

лечения, в том числе в качестве монотерапии у пациентов, не принимающих ФСП или переходящих на ОЖ с других ФСП, или при использовании в комбинации с другими ФСП, обладает высокой фосфат-связывающей способностью. Эти исследования указывают на благоприятный профиль безопасности и переносимости, а также на минимальную, если таковая имеется, системную абсорбцию железа [82].

Лечение ОЖ значительно снижало уровень FGF-23 в сыворотке крови в большей степени, чем карбонат кальция, и превосходило карбонат кальция в предотвращении развития КС, а также оказывало благоприятное влияние на метаболизм костной ткани [83–87]. Другие исследования, проведенные с применением ОЖ, показали его эффективность в снижении КС в адениновой модели ХПН. Сравнение ОЖ и ФСП на основе кальция (CaCO_3) показало, что оба метода лечения имели сходный эффект в снижении P в сыворотке крови, но ОЖ обладал большей эффективностью в снижении FGF-23 и предотвращении развития внекостной кальцификации [83].

Систематический обзор и метаанализ, включающие 36 РКИ и пять проспективных исследований (7590 пациентов), продемонстрировали, что ограничение P с пищей менее 800 мг в сутки дало незначительный эффект на снижение FGF-23, в то время как среди ФСП, не содержащих кальций, включающих и ОЖ, выявлено эффективное снижение FGF-23 у пациентов с ТПН [88]. В многоцентровом РКИ с двухфакторным дизайном EPISODE проведено сравнение влияния на прогрессирование кальцификации коронарных артерий (ККА) ОЖ или карбоната лантана (КЛ) в двух различных целевых диапазонах P (3,5–4,5 мг/дл в группе строгого контроля и 5,0–6,0 мг/дл в стандартной группе) [89]. Первичной конечной точкой было процентное (%) изменение показателей ККА по данным мультidetекторной компьютерной томографии на основе метода A. Agatston и соавт. через 12 месяцев после лечения. Вторичные конечные точки включали абсолютное изменение показателей ККА и долю пациентов, достигших целевого уровня фосфатов в сыворотке крови к концу периода лечения. В этом исследовании процентное изменение показателей ККА в группе строгого контроля P (медиана (Me) 8,52; межквартильный диапазон (IQR) 1,0–23,9) было значительно ниже, чем в стандартной группе (Me 21,8; IQR – 10,0 – 36,1; $p = 0,006$). Этот эффект был более выражен у пожилых пациентов (65–74 лет) по сравнению с более молодыми (20–64 лет), $p = 0,003$. Аналогично процентному изменению абсолютное изменение показателей ККА было значительно ниже в группе строгого контроля (Me 66,1; IQR 3,8–220,1) в сравнении со стандартной группой (Me 125,9; IQR 66,6–321,0; $p = 0,01$). Следует отметить, что абсолютное изменение показателей ККА было значительно ниже в группе ОЖ (Me 74,4; IQR 9,8–173,3), чем в группе КЛ (131,5; IQR 26,9–314,5; $p = 0,03$). Доля пациентов, у которых через 12 месяцев после лечения снизились показатели ККА, была больше в группе ОЖ (28,3%) в сравнении с КЛ (14,5%), группами строгого

и стандартного контроля (27,6 и 14,0%) соответственно. Следует отметить, что в оценке клинически значимых различий влияния двух типов без кальциевых ФСП на КС нельзя исключить ограничения по размеру выборки.

Данное исследование продемонстрировало, что строгий контроль уровня P в пределах нормального диапазона с использованием ФСП эффективен в замедлении КС у пациентов, находящихся на ГД.

Объяснением эффективности ФСП может послужить их влияние на образование КФПЧ, которое рассматривается как защитный механизм против нежелательного роста кристаллов фосфата кальция в крови и жидкости почечных канальцев при перегрузке P. Как было описано выше, КФПЧ представляют собой полидисперсные коллоиды, классифицируются на основе плотности и кристалличности фосфата кальция. КФПЧ низкой плотности, содержащие аморфный (некристаллический) фосфат кальция, функционируют как индуктор экспрессии FGF-23 в остеобластах и переносчик фосфата кальция в кость. Однако после трансформации в КФПЧ высокой плотности, содержащий кристаллический фосфат кальция, КФПЧ становятся цитотоксичными, вызывая повреждение почечных канальцев, хроническое воспаление, кальцификацию ГМКС и врожденный иммунный ответ макрофагов. КФПЧ, формирующиеся при перегрузке P, являются потенциальным ранним биомаркером МКН и представляют собой модифицируемый фактор риска. КФПЧ стали многообещающей терапевтической мишенью, в связи с чем продолжаются новаторские клинические испытания, направленные на разработку эффективных стратегий предупреждения и замедления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Так, влияние терапии ФСП на эндогенный уровень КФПЧ прежде всего было изучено в экспериментальных моделях и рассмотрено в нескольких клинических исследованиях, четыре из которых включали диализных пациентов [90–98]. Недавнее исследование влияния ОЖ на эндогенные КФПЧ на модели животных с остаточной почкой продемонстрировало защитный эффект при повреждении почек, обусловленный снижением уровня P в крови. Следует отметить, что авторы обнаружили снижение содержания КФПЧ, несмотря на отсутствие эктопической кальцификации в почках [90]. Снижение КФПЧ может быть связано с улучшением функции почек, поскольку было продемонстрировано, что накопление именно КФПЧ-II непосредственно индуцирует воспаление и ускоряет фенотипические изменения в ГМКС, приводящие к кальцификации сосудистой стенки и клапанов сердца, и их снижение может внести положительный вклад в предотвращение кальцификации [55, 59].

Следует отметить, что в экспериментах на животных повреждение почечных канальцев и интерстициальный фиброз были предотвращены введением бисфосфонатов, которые также ингибируют созревание КФПЧ *in vitro* [55].

В 2023 г. U. Thiem и соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного контролируемого перекрестного исследования, изучавшего влияние ОЖ на уровни эндогенного мономера кальципротеина и КФПЧ, воспаление и клетки сосудов у пациентов на заместительной почечной терапии диализом [98]. Для анализа использовались образцы крови, взятые у трех групп участников: пациентов, находящихся на ГД, пациентов с ХБП третьей-четвертой стадии и здоровых добровольцев. Пациенты на ГД получали перорально низкие дозы ОЖ (250 мг/сут), затем высокие дозы ОЖ (2000 мг/сут) в течение двух недель каждая или, наоборот, с двухнедельными фазами вымывания (отсутствия ФСП) до и после каждой фазы лечения. Было выявлено снижение уровней P в сыворотке крови при значительном увеличении T50 при терапии высокими дозами ОЖ. В текущем анализе изменения сывороточного P в ответ на ОЖ сильно коррелировали с изменениями КФПЧ-I ($r = 0,64$ (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,35–0,82), $p < 0,001$). Результаты исследования также указывают на больший кальцифицирующий потенциал уремических КФПЧ-II по сравнению с синтетическими КФПЧ-II эквивалентного размера и количества, созданными в неуремической среде, что подразумевает дополнительное кондиционирование КФПЧ, способствующее кальцификации ГМКС под воздействием уремических факторов. Частицы синтетических КФПЧ, полученных из объединенной сыворотки здоровых контрольных групп и пациентов, находящихся на диализе, индуцируют кальцификацию ГМКС *in vitro*. Частицы эндогенных КФПЧ у пациентов с ХБП опосредуют кальцификацию ГМКС, индуцированную сывороткой крови пациента *in vitro*. Как было описано выше, по результатам исследования Y. Nemoto и соавт. [90], лечение ОЖ у крыс, подвергшихся нефрэктомии 5/6 почки, ослабляло воспаление почек, но эффекты у людей и на системные маркеры воспаления остаются неизвестными.

U. Thiem и соавт. [98] впервые задокументировали влияние ОЖ на маркеры системного воспаления у пациентов, находящихся на диализе, и установили значительное снижение уровней девяти из 14 цитокинов, особенно ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, которые могут быть вовлечены в сосудистую патологию. Так, при использовании комбинации иммуноферментных анализов и мультиплексных матриц было обнаружено, что концентрации интерлейкинов в плазме значительно снижаются при приеме высоких доз ОЖ (2000 мг/сут) в сравнении с отсутствием применения ФСП. Наибольшие изменения маркеров системного воспаления (ИЛ-1 α (Me -62% (95% ДИ от -76 до -26), $p < 0,0001$), ИЛ-8 (Me -46% (95% ДИ от -73 до -17), $p < 0,0001$) и ИЛ-6 (Me -31% (95% ДИ от -51 до -1), $p < 0,001$)) наблюдались в плазме крови у пациентов, находящихся на диализе, получавших высокие дозы ОЖ. Этот преимущественно противовоспалительный эффект был отражен в значительно более низких уровнях высокочувствительного С-реактивного белка (hs CRP) на фоне терапии ОЖ (3,90 мг/л (95% ДИ 1,95–

7,18) по сравнению с 2,45 (95% ДИ 0,99–5,94); $p < 0,05$) среди пациентов, не получавших ФСП (вымывание). Важность влияния на цитокины в этом контексте может быть подчеркнута в недавнем РКИ, показавшем более низкую сердечно-сосудистую заболеваемость у пациентов с установленным ССЗ и повышенными уровнями hs CRP, получавших терапию анти-ИЛ-1 β или анти-ИЛ-6 [99].

Эндогенные КФПЧ опосредуют эффект лечения ОЖ на активацию эндотелиальных клеток, индуцируемую сывороткой крови пациента *in vitro*. Тем не менее уровни мРНК оставались выше, чем в контрольной сыворотке, что еще раз подчеркивает, что терапия ФСП не полностью снижает токсичность уремической сыворотки.

При вторичном анализе рандомизированного контролируемого перекрестного исследования диализных пациентов с гиперфосфатемией, целью которого являлось изучение влияния ОЖ на склонность сыворотки крови к кальцификации, измеренную по T50-тесту [97], было продемонстрировано, что терапия высокими дозами ОЖ (2000 мг/сут) значительно снижала уровни эндогенных кальций-протеиновых мономеров, КФПЧ-I и КФПЧ-II в сыворотке крови и была связана с иммуномодулирующими эффектами. Опосредованные таким образом эффекты на сыворотку крови у диализных пациентов выражались в увеличении T50 (52 минуты (95% ДИ 31–74 минуты, $p < 0,0001$)), снижении уровня P в сыворотке крови с $2,18 \pm 0,5$ до $1,64 \pm 0,46$ ммоль/л и в снижении кальцификации ГМКС и активации эндотелиальных клеток *in vitro*. Также было выявлено, что КФПЧ являются потенциальными основными детерминантами. Эти результаты указывают на то, что снижение уровня P в сыворотке крови является основным фактором, способствующим изменениям уровня T50, вызванным терапией ОЖ. Исходя из этого, снижение уровня P в сыворотке крови на 0,1 ммоль/л приводит к повышению уровня T50 приблизительно на 10 минут.

Основным преимуществом анализируемых исследований был контролируемый кроссовер с прерывистыми фазами вымывания, что позволило изучить влияние мощной терапии ОЖ по сравнению с терапией без ФСП, эффективное и неэффективное (ОЖ 2000 мг/сут в сравнении с ОЖ 250 мг/сут) снижение P, а также обратимость эффектов терапии ФСП (ОЖ 2000 мг/сут по сравнению с вымыванием) на T50. Таким образом, показано, что высокие дозы ОЖ снижали образование эндогенных КФПЧ в сыворотке крови, значительно повышали уровень T50, снижали способность уремической сыворотки индуцировать КС и активировать эндотелиальные клетки *in vitro*, ослабляли системное воспаление у пациентов, находящихся на ГД.

Вероятным представляется факт, что снижение КФПМ ОЖ может быть более чувствительным показателем острых изменений минеральной нагрузки, с учетом их кишечного происхождения и сигмоидальной взаимосвязи между сывороточным P и КФПМ [24, 100].

Заключение

Гиперфосфатемия считается основным нетрадиционным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что циркулирующие КФПЧ могут быть лучшим показателем токсичности P, чем сывороточный фосфат сам по себе. Открытие КФПЧ свидетельствует о новых возможностях профилактики КС и количественной оценки склонности к кальцификации сыворотки с помощью теста T50. Несмотря на то что различные факторы, влияющие на уровни КФПЧ в сыворотке крови, включая процесс их созревания, а также на T50 и его вариации при различных заболеваниях, изучены недостаточно, появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что T50 может быть эффективным маркером при оценке КС. Более того, определение теста T50 может быть полезным при лечении внекостной кальцификации у пациентов с ХБП, особенно у пациентов на заместительной почечной терапии ГД, у которых значительно повышен риск развития ССЗ. В этих

ситуациях раннее внедрение стратегии лечения, повышающей T50, могло бы смягчить очевидные осложнения, связанные с КС.

Полученные результаты исследований влияния оксигидроксида железа (Velphoro®) на КФПЧ у диализных пациентов показали, что фосфат-связывающая терапия высокими дозами ОЖ снижала сывороточные уровни кальций-фосфатных мономеров, КФПЧ-I и КФПЧ-II и была связана с иммуномодулирующими эффектами. Сыворотка пациентов, получавших лечение ОЖ, обладала более низкими прокальцифицирующими и воспалительными свойствами *in vitro*, и было обнаружено, что КФПЧ опосредуют эти эффекты. Таким образом, полученные данные подтверждают причинную роль КФПЧ в развитии и прогрессировании сосудистых заболеваний и свидетельствуют о снижении образования эндогенных КФПЧ и способности уремической сыворотки вызывать КС, активировать эндотелиальные клетки *in vitro*, а также о недооцененной роли противовоспалительного эффекта ОЖ у большинства пациентов, находящихся на диализе. 🌐

Литература

1. 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.* (2011). 2017; 7(1): 1–59.
2. Wang M., Zhang J., Kalantar-Zadeh K., Chen J. Focusing on phosphorus loads: from healthy people to chronic kidney disease. *Nutrients.* 2023; 15: 1236.
3. Eriksen B.O., Palsson R., Ebert N., et al. GFR in healthy aging: an individual participant data meta-analysis of iohexol clearance in European population-based cohorts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 1602–1615.
4. Hu M.C., Moe O.W. Phosphate and cellular senescence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1362: 55–72.
5. David V., Martin A., Isakova T., et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016; 89: 135–146.
6. Hu M.C., Shi M., Zhang J., et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 124–136.
7. Neyra J.A., Hu M.C., Moe O.W. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 16: 162–176.
8. Hu M.C., Shi M., Moe O.W. Role of alpha Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters. *Pflugers Arch.* 2019; 471: 99–108.
9. Coppolino G., Nicotera R., Cernaro V., et al. Iron infusion and induced hypophosphatemia: the role of fibroblast growth factor-23. *Ther. Apher. Dial.* 2020; 24: 258–264.
10. Takashi Y., Kosako H., Sawatsubashi S., et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 11418–11427.
11. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019; 15: 27–44.
12. Saurette M., Alexander R.T. Intestinal phosphate absorption: the paracellular pathway predominates? *Exp. Biol. Med.* 2019; 244 (8): 646–654.
13. Edmonston D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16: 7–19.
14. 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): 10.1172/JCI145693.
15. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., et al. Calciprotein particles cause physiologically significant pro-inflammatory response in endothelial cells and systemic circulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14941.
16. Koepfert S., Ghallab A., Peglow S., et al. Live imaging of calciprotein particle clearance and receptor mediated uptake: role of calciprotein monomers. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 633925.
17. Kuro-o M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021; 135 (15): 1915–1927.
18. Jahnen-Dechent W., Büscher A., Köppert S., et al. Mud in the blood the role of protein-mineral complexes and extracellular vesicles in biomineralisation and calcification. *J. Struct. Biol.* 2020; 212: 107577.
19. 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.

20. Holt S.G., Smith E.R. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 1583–1587.
21. Akiyama K., Miura Y., Hayashi H., et al. Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts. *Kidney Int.* 2019; 97: 702–712.
22. Quinn S.J., Thomsen A.R., Pang J.L., et al. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304: E310–E320
23. Rodriguez-Ortiz M.E., Lopez I., Munoz-Castaneda J.R., et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1190–1197.
24. Yamada H., Kuro-O M., Ishikawa S.E., et al. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: a cross-sectional pilot study. *Nephrology.* 2018; 23: 226–230.
25. Tiong M.K., Cai M.M.X., Toussaint N.D., et al. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci. Rep.* 2022; 12: 7358.
26. Kuro-O M. Calcium phosphate microcrystallopathy as a paradigm of chronic kidney disease progression. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2023; 32 (4): 344–351.
27. Bostom A., Pasch A., Madsen T., et al. Serum calcification propensity and fetuin-A: biomarkers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *Am. J. Nephrol.* 2018; 48: 21–31.
28. Bundy J.D., Cai X., Mehta R.C., et al. Serum calcification propensity and clinical events in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 1562–1571.
29. Kutikhin A.G., Feenstra L., Kostyunin A.E., et al. Calciprotein particles: balancing mineral homeostasis and vascular pathology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (5): 1607–1624.
30. Lorenz G., Steubl D., Kemmner S., et al. Worsening calcification propensity precedes all-cause and cardiovascular mortality in haemodialyzed patients. *Sci. Rep.* 2017; 7: 13368.
31. McGovern A.P., de Lusignan S., van Vlymen J., et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74996.
32. Ginsberg C., Houben A., Malhotra R., et al. Serum phosphate and microvascular function in a population-based cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 1626–1633.
33. Rahimi K., Lam C.S.P., Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: a call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med.* 2018; 15 (3): e1002545.
34. Buddeke J., Bots M.L., van Dis I., et al. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2017; 248: 382–388.
35. 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: 428–435.
36. Ter Braake A.D., Eelderink C., Zeper L.W., et al. Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35: 765–773.
37. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., et al. Serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73 (6): 806–814.
38. Tiong M.K., Smith E.R., Toussaint N.D., et al. Reduction of calciprotein particles in adults receiving infliximab for chronic inflammatory disease. *JBMR Plus.* 2021; 5: e10497.
39. Shishkova D., Velikanova E., Sinitsky M., et al. Calcium phosphate bions cause intimal hyperplasia in intact aortas of normolipidemic rats through endothelial injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 5728.
40. Tesfamariam B. Involvement of vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2019; 24 (4): 323–333.
41. Shioi A., Morioka T., Shoji T., Emoto M. The Inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification. *Nutrients.* 2020; 12 (2): 583.
42. Seidu S., Kunutsor S.K., Khunti K. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants. *Scand. Cardiovasc. J.* 2020; 54 (5): 280–293.
43. Pignatelli P., Farcomeni A., Menichelli D., et al. Serum albumin and risk of cardiovascular events in primary and secondary prevention: a systematic review of observational studies and Bayesian meta-regression analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2020; 15 (1): 135–143.
44. Covic A., Vervloet M., Massy Z.A., et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and aging in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 319–331.
45. Cruz-Ávila H.A., Vallejo M., Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Comorbidity networks in cardiovascular diseases. *Front. Physiol.* 2020; 11: 1009.
46. Ho C.Y., Shanahan C.M. Medial arterial calcification. *Arter. Thromb. Vasc. Boil.* 2016; 36: 1475–1482.
47. Lanzer P., Boehm M., Sorribas V., et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur. Hear. J.* 2014; 35: 1515–1525.
48. Ciceri P., Cozzolino M. The emerging role of iron in heart failure and vascular calcification in CKD. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (3): 739–745.
49. Gatate Y., Nakano S., Mizuno Y., et al. Mid-term predictive value of calciprotein particles in maintenance hemodialysis patients based on a gel filtration assay. *Atherosclerosis.* 2020; 303: 46–52.
50. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A. et al. Calciprotein particles link disturbed mineral homeostasis with cardiovascular disease by causing endothelial dysfunction and vascular inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 12458.

51. Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., et al. Apoptosis mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27255.
52. Feenstra L., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., et al. Calciprotein particles induce endothelial dysfunction by impairing endothelial nitric oxide metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023; 43: 443–455.
53. Nicoll R., Howard J.M., Henein M.Y. A review of the effect of diet on cardiovascular calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 8861–8883.
54. Stevens K.K., Denby L., Patel R.K., et al. Deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1617–1627.
55. Aghagolzadeh P., Bachtler M., Bijarnia R., et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016; 251: 404–414.
56. Jäger E., Murthy S., Schmidt C., et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4243.
57. Aslan J.E. Platelet proteomes, pathways, and phenotypes as informants of vascular wellness and disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (3): 999–1011.
58. Herrmann M., Babler A., Moshkova I., et al. Luminal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity. *PLoS One.* 2020; 15: e0228503.
59. Viegas C.S.B., Santos L., Macedo A.L., et al. Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification: a role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38: 575–587.
60. Boulanger C.M., Loyer X., Rautou P.E., Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14 (5): 259–272.
61. Ridger V.C., Boulanger C.M., Angelillo-Scherrer A., et al. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (7): 1296–1316.
62. Schurgers L.J., Akbulut A.C., Kaczor D.M., et al. Initiation and propagation of vascular calcification is regulated by a concert of platelet- and smooth muscle cell-derived extracellular vesicles. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018; 5: 36.
63. Aikawa E. Extracellular vesicles in cardiovascular disease: focus on vascular calcification. *J. Physiol.* 2016; 594: 2877–2880.
64. Rogers M.A., Buffolo F., Schlotter F., et al. Annexin a1-dependent tethering promotes extracellular vesicle aggregation revealed with single-extracellular vesicle analysis. *Sci. Adv.* 2020; 6: eabb1244.
65. Cui L., Houston D.A., Farquharson C., MacRae V.E. Characterisation of matrix vesicles in skeletal and soft tissue mineralisation. *Bone.* 2016; 87: 147–158.
66. Dusso A., Colombo M.I., Shanahan C.M. Not all vascular smooth muscle cell exosomes calcify equally in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93: 298–301.
67. 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: 992–1000.
68. Cai M.M.X., Smith E.R., Kent A., et al. Calciprotein particle formation in peritoneal dialysis effluent is dependent on dialysate calcium concentration. *Perit. Dial. Int.* 2018; 38: 286–292.
69. Ponte B., Pruijm M., Pasch A., et al. Dialysis initiation improves calcification propensity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 35: 495–502.
70. Dekker M., Pasch A., Van Der Sande F., et al. High-Flux hemodialysis and high-volume hemodiafiltration improve serum calcification propensity. *PLoS One.* 2016; 11: e0151508.
71. Bressendorff I., Hansen D., Pasch A., et al. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (4): 713–721.
72. Bressendorff I., Hansen D., Schou M., et al. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 1373–1380.
73. Ter Meulen K.J., Dekker M.J.E., Pasch A., et al. Citric-acid dialysate improves the calcification propensity of hemodialysis patients: a multicenter prospective randomized cross-over trial. *PLoS One.* 2019; 14: e0225824.
74. Lorenz G., Mayer C.C., Bachmann Q., et al. Acetate-free, citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity – a preliminary study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 2043–2051.
75. Smith E.R., Cai M.M., McMahon L.P., et al. Serum fetuin-A concentration and fetuin-A-containing calciprotein particles in patients with chronic inflammatory disease and renal failure. *Nephrology.* 2013; 18: 215–221.
76. Bielez B., Reiter T., Marculescu R., et al. Calcification propensity of serum is independent of excretory renal function. *Sci. Rep.* 2017; 7: 17941.
77. Silaghi C.N., Ilyés T., Van Ballegooijen A.J., Crăciun A.M. Calciprotein particles and serum calcification propensity: hallmarks of vascular calcifications in patients with chronic kidney disease. *Crăciun. J. Clin. Med.* 2020; 9: 1287.
78. 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: 90–101.
79. DOPPS Practice Monitor (2021). <https://www.dopps.org/dpm/>.
80. RealWorld dynamix. Dialysis US: Spherix Global Insights; 2019. <https://www.spherixglobalinsights.com/reports/nephrology-reports/dialysis-us/>.
81. Velporo (sucroferric oxyhydroxide) US Prescribing Information (2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205109s006lbl.pdf.

82. Coyne D.W., Sprague S.M., Vervloet M., et al. Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real world evidence. *J. Nephrol.* 2022; 35: 875–888.
83. Phan O., Maillard M., Peregaux C., et al. PA21, a new iron-based noncalcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 346: 281–289.
84. 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: 638–647.
85. Floege J., Covic A., Ketteler M., et al. Long-term effects of iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1037–1046.
86. Ketteler M., Sprague S.M., Covic A.C., et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease–mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (7): 1163–1170.
87. Medaura J.A., Zhou M., Ficociello L.H., et al. Serum phosphorus management with sucroferric oxyhydroxide as a first-line phosphate binder within the first year of hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2024; 55 (2): 127–135.
88. Takkavatakarn K., Wuttiputhanun T., Phannajit J., et al. Effectiveness of fibroblast growth factor 23 lowering modalities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2022; 54 (2): 309–321.
89. Isaka Y., Hamano T., Fujii H., et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (3): 723–735.
90. Nemoto Y., Kumagai T., Ket I., et al. Phosphate binding by sucroferric oxyhydroxide ameliorates renal injury in the remnant kidney model. *Sci. Rep.* 2019; 9: 1732.
91. Wang Q., Ishizawa K., Li J., et al. Urinary phosphate-containing nanoparticle contributes to inflammation and kidney injury in a salt-sensitive hypertension rat model. *Commun. Biol.* 2020; 3: 575.
92. Smith E.R., Pan F.F.M., Hewitson T.D., et al. Effect of sevelamer on calciprotein particles in hemodialysis patients: the Sevelamer versus Calcium to Reduce Fetuin-A-containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) randomized controlled trial. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5: 1432–1447.
93. Nakamura K., Nagata Y., Hiroyoshi T., et al. The effect of lanthanum carbonate on calciprotein particles in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2020; 24: 323–329.
94. Tiong M.K., Smith E.R., Pascoe E.M., et al. Effect of lanthanum carbonate on serum calciprotein particles in patients with stage 3–4 CKD – results from a placebo-controlled randomised trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022; 38 (2): 344–351.
95. Sakaguchi Y., Hamano T., Obi Y., et al. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30: 1073–1085.
96. Raggi P., Bellasi A., Bushinsky D., et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with SNF472 in patients on hemodialysis: results of a randomized phase 2b study. *Circulation.* 2020; 141: 728–739.
97. Thiem U., Soellradl I., Robl B., et al. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin. Kidney. J.* 2021; 14: 631–638.
98. Thiem U., Hewitson T.D., Toussaint N.D., et al. Effect of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients on endogenous calciprotein particles, inflammation and vascular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38: 1282–1296.
99. Ridker P.M., Devalaraja M., Baeres F.M.M., et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397: 2060–2069.
100. Miura Y., Iwazu Y., Ket S., et al. Identification and quantification of plasma calciprotein particles with distinct physical properties in patients with chronic kidney disease. *Sci. Rep.* 2018; 8: 1256.

The Effect of Ferric Oxyhydroxide on Endogenous Calcium-Phosphate Protein Particles in Chronic Kidney Disease: From New Understanding of Molecular Mechanisms to Clinical Significance

G.V. Volgina, PhD, Prof.¹, M.Yu. Dudko^{1,2}

¹ Russian University of Medicine, Moscow

² S.P. Botkin City Clinical Hospital

Contact person: Galina V. Volgina, volginagv@mail.ru

Phosphate overload is the primary driver of all manifestations of bone mineral disorders in chronic kidney disease (BMD-CKD) and the development of cardiovascular complications. A new understanding of cardiovascular pathology, including the formation of newly discovered calcium phosphate protein particles (CPhPP), which are a potential biomarker of the occurrence and progression of vascular calcification, modification of this risk factor for BMD and cardiovascular pathology, will undoubtedly lead to improved therapeutic interventions and possibly improve adverse outcomes in patients with CKD. The obtained data on the effect of iron hydroxide on CPhPP indicate a decrease in the formation of endogenous CPhPP, the ability of uremic serum to cause vascular calcification, activate endothelial cells and weaken systemic inflammation in most patients receiving renal replacement therapy by dialysis.

Keywords: chronic kidney disease, mineral and bone disorders, calcium phosphate protein particles, hyperphosphatemia, calcification of the cardiovascular system, phosphate-binding agents, iron hydroxide



- Эффективен в снижении и поддержании уровня фосфатов в сыворотке крови^{1,4,5}
- Хорошо переносится^{2,3,10,11} и обладает более низким* уровнем лекарственного взаимодействия¹²
- Удобен в применении и имеет простой режим дозирования¹³



**ВЫСОКАЯ АКТИВНОСТЬ
 в отношении связывания
 фосфатов¹**



**МЕНЬШЕ*
 ТАБЛЕТК
 в сутки^{2,5}**



**ВЫШЕ*
 ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
 к терапии^{6,7}**



ЛУЧШЕ
 НУТРИТИВНЫЙ
 статус⁸**



**ВЫШЕ# КАЧЕСТВО
 ЖИЗНИ^{3,8,9}**

В РФ препарат ВЕЛЬФОРО® зарегистрирован под торговым наименованием «Вельфоро® 500»
 1. Floege J. J Nephrol. 2016;29:329-340. 2. Floege J., et al. Kidney Int. 2014;86:638-647. 3. Floege J., et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1037-1047. 4. Артемов Д. В. Клиническая нефрология. 2021;4:22-29. 5. Шутков Е. В. и соавт. Клиническая нефрология. 2020;3:31-36. 6. Gray K., et al. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2019;12:1-8. 7. Floege J., et al. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1918-1926. 8. Kendrick J., et al. J Ren Nutr. 2019;29:428-437. 9. Gama-Axelsson T., et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:1446-1453. 10. Wüthrich R. P., et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:280-289. 11. Vervloet M. G., et al. Clinical Kidney Journal. 2021;1-10. 12. Bover J., et al. Nefrologia. 2018;38:573-578. 13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вельфоро® 500, дата утверждения 10 декабря 2021 года. 14. Isakova T., et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-396. 15. Fernandez-Martin J., et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1542-1551. 16. Kalantar-Zadeh K., et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:519-530. *По сравнению с севеламером. **После перехода на ВЕЛЬФОРО®. # Косвенно, через оценку изменения скорректированного по фосфору альбумина. Исследований, прямо доказывающих влияние препарата ВЕЛЬФОРО® на качество жизни пациентов, не проводилось.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вельфоро® 500
Регистрационный номер: ЛП-003354. **Торговое наименование:** Вельфоро® 500. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** комплекс β-железа (III) оксидгидроксида, сахарозы и крахмала. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** препарат Вельфоро® 500 предназначен для контроля концентрации фосфора в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе. Препарат Вельфоро® 500 следует применять в комплексной терапии, направленной на контроль развития минерально-костных нарушений, которая может включать препараты кальция, 1,25-дигидроксиколекальциферол (витамин D3) или его аналоги, или кальцимиметики. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; гемохроматоз и любые другие нарушения накопления железа; наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность; детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** пациенты с перитонитом на фоне перитонеального диализа, выраженными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта или печени, а также пациенты после обширных хирургических вмешательств на органах ЖКТ не были включены в клинические исследования препарата Вельфоро® 500. Препарат Вельфоро® 500 у данных групп пациентов следует использовать только после проведения тщательной оценки соотношения польза / риск. **Побочное действие:** побочные реакции, встречающиеся очень часто (≥ 1/10): диарея, изменение цвета каповых масс; часто, (≥ 1/100 и < 1/10): тошнота, запор, рвота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, изменение цвета эмали зубов, изменение вкуса пищи. **Выпускающий контроль качества:** Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцария. **Наименование владельца регистрационного удостоверения:** Вифор Фрезениус Медикал Кеа Ренал Фарма Лтд., Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцария. **Организация, принимающая претензии потребителей:** Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 564-82-66; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.com. **Дата составления краткой Инструкции по медицинскому применению:** 18.03.2023 г. Полная информация содержится в инструкции по применению.