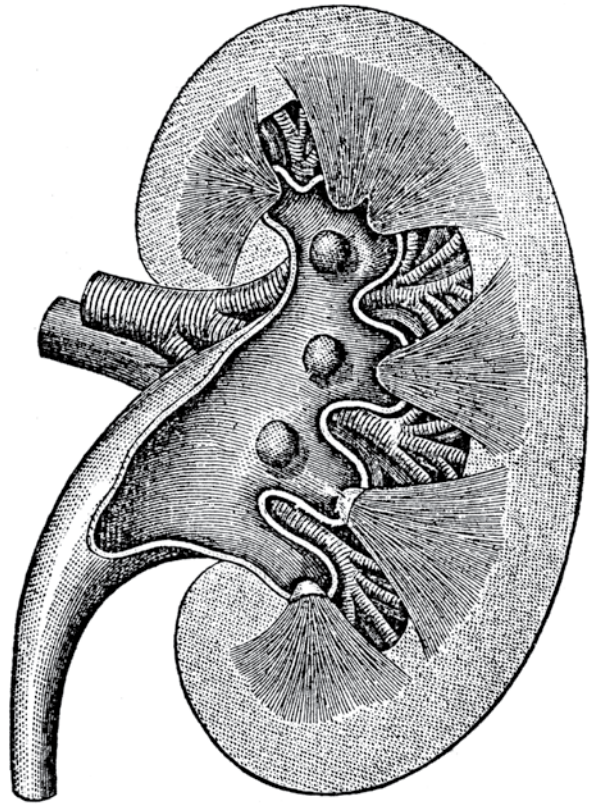
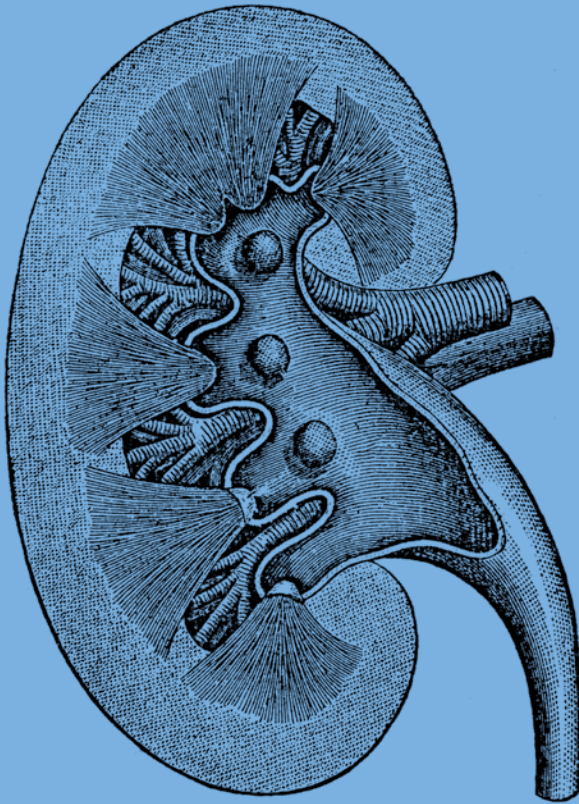


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **21** **ТОМ 20**
2024



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №2

Применение ботулинического токсина типа А у детей с нейрогенным мочевым пузырем

6

Влияние оксигидроксида железа на кальций-фосфатные протеиновые частицы

12

Эффективность терапии железodefицита препаратами последнего поколения

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Реклама

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ КОМПЛЕКСНУЮ КАРДИО-РЕНАЛЬНУЮ ЗАЩИТУ** У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ФАКТОРАМИ СС РИСКА¹⁻⁸

ФОРСИГА, 10 мг (ДАПАГЛИФЛОЗИН). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационный номер: ПИ-002596. Торговое наименование: Форсига. Международное непатентованное наименование: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля качества монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ППИ-4) (в том числе в комбинации с метформин); диностом рецепторов пептидоподобного полипептида-1 (ПП1-1) экстендированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска¹ для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКВ. Наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: Гиперчувствительность или наличие в анамнезе анафилактического шока к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии), терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной группе). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностики беременности терапии дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Перед началом терапии препаратом Форсига следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК). СД 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ППП-4 (в том числе в комбинации с метформин); диностом рецепторов ППП-1 – экстендированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Печень нежелательных реакций. Нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях дапаглифлозина при постмаркетинговом наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Нежелательные реакции распределены по системам-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/1000$), $< 1/1000$, нечасто ($\geq 1/10000$, $< 1/10000$), очень редко ($< 1/100000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции^{2,3}, инфекция мочевыводящих путей^{4,5}; нечасто⁶ – грибовидные инфекционные заболевания⁷; очень редко – некротизирующий фибрилит промежности (гангрена Фурье)^{8,9}. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто¹⁰ – снижение ОЦК¹¹, жажда¹²; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)^{13,14}. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто¹⁵ – запор¹⁶, сухость во рту¹⁷. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь¹⁸; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в спине¹⁹. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – дисурия, полиурия²⁰; нечасто²¹ – никтурия²²; очень редко – нефролитиазный нефрит. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто²³ – вульвовагинальный зуд²⁴, генитальный зуд²⁵. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение значений гематокрита²⁶, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии²⁷, дислипидемия²⁸; нечасто²⁹ – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии³⁰, повышение концентрации мочевины в крови³¹, уменьшение массы тела³². 1. Представлены данные о применении препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. 2. См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. 3. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. 4. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого пузыря, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. 5. Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. 6. Полиурия включает предпочтительные термины: полиурия, полиурия и усиление диуреза. 7. Средние изменения значений гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с $-0,33\%$ в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. 8. Среднее изменение последующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин: 2,5% по сравнению с 1,0%; холестерин-ЛПНП: 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП: 2,9% по сравнению с 0,7%; триглицериды: 2,7% по сравнению с 0,7%. 9. См. раздел «Общие указания». 10. Нежелательные реакции отмечены при постмаркетинговом наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем препарата Форсига (дапаглифлозин) 10 мг по сравнению с группой плацебо, отмечены следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), и отмечено в исследовании сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани с СД 2 типа (DECLARE). Частота сыпи на подбородке составила: ** Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов и на $\geq 1\%$ чаще, и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. *** Отмечены исследователями как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо. ИИ* отмечены при постмаркетинговом наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории сыпи «часто». ** Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. *** Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПИ – 002596 от 21.08.2014 г.

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ПП1 – терминальная почечная недостаточность, гНП – госпитализация по причине сердечной недостаточности.
 ** Имеются в виду результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором дапаглифлозин показал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или гНП в широкой популяции пациентов с СД2 и ≥ 2 дополнительными факторами СС-риска или с диагностированным СС3, а также снижение HbA1c.
 *** Имеются в виду результаты исследований DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER. DAPA-CKD по изучению влияния дапаглифлозина на снижение риска рвота (СС-осложнений) и функции почек у пациентов с СД2, ХСН и МПТ, что легло в основу зарегистрированных показаний к медицинскому применению лекарственного препарата Форсига.

1. Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2019; 380:347-357. 2. Mozzenon D et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПИ-002596 от 21.08.2014 (репероформировано 16.03.2022) https://gls.rnsmidzdrav.ru/gls_View_v2.aspx?routingGuid=88c8301-ccc7-46c5-9f74-09652745a3a3 (дата доступа 12.12.2023). 4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. Supplement to: Zelniker TA, Wiviott SD, Raz et al. Lancet. 2019; published online Nov 10, 2019. S.McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. 6. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2012;23(7):1217-1225. 7. Lund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964. 8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомиться с полнотекстовой инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (дапаглифлозин). ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, Ч/И Ясноназарский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОК0», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 794-55-89, факс: +7 (495) 794-55-88, www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru FOR-RU-19469. Дата одобрения 14.12.2023. Дата истечения 14.12.2025.

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 21.
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. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 21.
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. RODIONOVA
(a.rodionova@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)*
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, *член-корр. 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)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, 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)*

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)*
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. KNYAZEV, *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)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., 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. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
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

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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. ОБУХОВА,
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)
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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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. GADZHIGOROYEVA, 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. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. PREOBRAZHENSAYA, 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. ФУРСОВА

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, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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. ANTSIFEROV, 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, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

Клинические исследования

С.Н. ЗОРКИН, Е.В. СИБИРСКАЯ, А.А. РОМАШОВА,
С.А. БОРИСОВА, А.Т. ГАЛУЗИНСКАЯ, Т.С. ПАНАСЕНКО

Оценка эффективности введения ботулинического токсина
типа А детям с нейрогенным мочевым пузырем
на фоне миелодисплазии 6

Обзор

Г.В. ВОЛГИНА, М.Ю. ДУДКО

Эффект оксигидроксида железа
на эндогенные кальций-фосфатные протеиновые частицы
при хронической болезни почек: от нового понимания
молекулярных механизмов до клинической значимости 12

Н.А. МИХАЙЛОВА

Железодефицит при ХБП: многообразие последствий
и алгоритм коррекции 26

Ю.Л. ДЕМИДКО

Обучение упражнениям мышц таза при недержании мочи
после радикальной простатэктомии 38

Медицинский форум

Репродуктивное здоровье мужчин в фокусе современной
урологии 44

Contents

Clinical Studies

S.N. ZORKIN, E.V. SIBIRSKAYA, A.A. ROMASHOVA,
S.A. BORISOVA, A.T. GALUZINSKAIA, T.S. PANASENKO

Evaluation of the Efficacy of Botulinum Toxin
Type A Administration in Children with Neurogenic Bladder
on the Background of Myelodysplasia

Review

G.V. VOLGINA, M.Yu. DUDKO

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

N.A. MIKHAILOVA

Iron Deficiency in CKD: Variety of Consequences
and Correction Algorithm

Yu.L. DEMIDKO

Training in Pelvic Muscle Exercises for Urinary Incontinence
After Radical Prostatectomy

Medical Forum

Reproductive Health of Men in the Focus of Contemporary
Urology



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов на кафедре урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2024 год

Название цикла	Часы (количество баллов НМО)	Слушатели	Даты
Современная клиническая урология	144	Врачи урологи, общей практики, хирурги	26.02.24 – 23.03.24 02.09.24 – 28.09.24
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	144	Врачи урологи, общей практики, хирурги	01.04.24 – 27.04.24 28.10.24 – 23.11.24
Клиническая андрология	144	Врачи-урологи	30.09.24 – 26.10.24
Эндоурология и лапароскопия	144	Врачи урологи, хирурги	13.05.24 – 08.06.24 25.11.24 – 21.12.24
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	36	Врачи урологи, общей практики, гериатры	26.02.24 – 02.03.24 09.09.24 – 14.09.24
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	Врачи урологи, неврологи, гериатры, общей практики	08.04.24 – 13.04.24 04.11.24 – 09.11.24
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	Врачи урологи, хирурги	20.05.24 – 25.05.24 02.12.24 – 07.12.24
Современные аспекты клинической андрологии	36	Врачи урологи, гериатры	07.10.24 – 12.10.24

Для сотрудников государственных учреждений здравоохранения обучение проходит на бюджетной основе, негосударственных учреждений – на платной основе

(подробная информация на сайте университета по ссылке <https://clck.ru/39ikxo>).

Все программы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Для записи на программы повышения квалификации и уточнения информации обращаться по электронной почте uropdo@mail.ru.

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой ПСПбГМУ

им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54, 3-й этаж).





¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр здоровья
детей, Москва

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

³ Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова,
Москва

⁴ Российский
университет
медицины, Москва

Оценка эффективности введения ботулинического токсина типа А детям с нейрогенным мочевым пузырем на фоне миелодисплазии

С.Н. Зоркин, д.м.н., проф.¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{2, 3, 4},
А.А. Ромашова¹, С.А. Борисова, к.м.н.¹, А.Т. Галузинская, к.м.н.¹,
Т.С. Панасенко²

Адрес для переписки: Анастасия Александровна Ромашова, anastasi_romashova@mail.ru

Для цитирования: Зоркин С.Н., Сибирская Е.В., Ромашова А.А. и др. Оценка эффективности введения ботулинического токсина типа А детям с нейрогенным мочевым пузырем на фоне миелодисплазии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (21): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-21-6-10

Необходимость нормализации уродинамики у детей с нейрогенным мочевым пузырем (НМП) на фоне миелодисплазии обусловлена риском развития вторичных изменений верхних мочевыводящих путей и формирования хронической болезни почек. Комбинация интермиттирующей катетеризации и приема М-холиноблокаторов является золотым стандартом ведения таких детей, однако не всегда обеспечивает нормализацию уродинамических показателей. В детской урологической практике ботулинический токсин типа А (БТА) активно применяется у пациентов, резистентных к традиционной медикаментозной терапии. Цель исследования – оценка эффективности внутридетрузорного введения БТА детям с нейрогенным спинальным мочевым пузырем, резистентным к традиционной медикаментозной терапии и находящимся на интермиттирующих катетеризациях. В данном исследовании представлены результаты лечения 22 детей за 2022 и 2023 гг. с диагнозом НМП на фоне миелодисплазии, которым выполнено внутридетрузорное введение БТА с последующим наблюдением через шесть месяцев. Успешным результатом считалось увеличение объема мочевого пузыря, снижение внутрипузырного давления и увеличение «сухих» промежутков между катетеризациями. Неудовлетворительным результатом считалось отсутствие улучшений по данным уродинамического обследования после введения БТА. На фоне лечения была получена положительная динамика в виде улучшения уродинамических показателей, увеличения «сухих» промежутков или отсутствия эпизодов недержания мочи, снижения объема упускаемой мочи, восстановления эффективного объема мочевого пузыря, улучшения показателя гиперактивности детрузора, уменьшения количества эпизодов инфекции мочевыводящих путей. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность внутридетрузорного введения БТА: у 63,6% пациентов с НМП достигнут положительный результат лечения.

Ключевые слова: нейрогенный мочевого пузыря, ботулинотерапия, ботулинический токсин, детская урология, недержание мочи

Введение

Необходимость нормализации уродинамики у детей с нейрогенным мочевым пузырем (НМП) на фоне миелодисплазии обусловлена риском развития вторичных изменений верхних мочевыводящих путей и формирования хронической болезни почек [1, 2]. Нарушения

мочеиспускания вследствие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря на фоне миелодисплазии практически всегда сопровождаются проблемами с эвакуацией мочи. У детей с данной патологией часто отмечаются хроническая задержка мочи и инфекции мочевыводящих путей. Также в связи с резким повышением внутрипузырного



давления и тонуса детрузора высока вероятность развития таких осложнений, как пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) или мегауретер [1, 3].

Несмотря на то что комбинация интермиттирующей катетеризации и приема М-холиноблокаторов является золотым стандартом ведения таких детей, она не всегда обеспечивает нормализацию уродинамических показателей [4, 5]. Внутридетрузорное введение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) является альтернативой лекарственной терапии, особенно у пациентов с побочными эффектами или невосприимчивых к традиционной медикаментозной терапии. БТА вызывает продолжительную, но обратимую химическую денервацию детрузора, блокируя высвобождение нейромедиатора ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях, обуславливая улучшение уродинамических параметров вследствие повышения растяжимости, цистометрической емкости мочевого пузыря, снижения внутрипузырного давления и гиперактивности детрузора [6]. Основной целью исследования является оценка эффективности внутридетрузорного введения БТА детям с НМП на фоне миелодисплазии, резистентных к традиционной медикаментозной терапии и находящихся на режиме интермиттирующих катетеризаций.

Материал и методы

На базе урологического отделения Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в группах репродуктологии и трансплантации проведено одноцентровое экспериментальное неконтролируемое исследование за 2022 и 2023 гг. Показанием для оперативного лечения у всех пациентов явилась неэффективность медикаментозной терапии. От всех родителей/законных представителей пациентов получено информированное согласие на включение каждого ребенка в программу обследования, обработку результатов лечения и публикацию материалов.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от двух до 18 лет;
- подтвержденный диагноз миелодисплазии;
- низкая комплаентность мочевого пузыря к медикаментозной терапии;
- повышенное внутрипузырное давление и тонус детрузора по данным уродинамического исследования.

Инструментальное обследование состояло из микционной цистоуретерографии, ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, доплерографии почек, цистометрии. Лабораторный контроль включал в себя клинический и биохимический анализ крови с определением скорости клубочковой фильтрации, клинический анализ мочи, микробиологический посев мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Критерии исключения:

- активное течение инфекции мочевыводящих путей;
- тяжелые, угрожающие жизни и терминальные состояния пациента;
- отказ пациента и/или его родителей.

Представлены результаты лечения 22 детей (медиана возраста – 8 лет 11 месяцев) с диагнозом «нейрогенный неадаптированный арефлекторный, гипертоничный мочевой пузырь», которым было выполнено внутридетрузорное введение БТА: 4 (18,1%) мальчиков и 18 (81,8%) девочек (рис. 1). В возрасте от двух до восьми лет было 10 детей, от 9 до 13 лет – 10 детей, от 14 до 17 лет – двое детей (рис. 2).

У всех обследованных детей с НМП диагностирована миелодисплазия как первопричина заболевания [7]. Причинами дисфункции мочевого пузыря являлись спинномозговая грыжа, также были отмечены: сагитральная дисплазия у 2 (9%) детей, синдром каудальной регрессии у 5 (22,7%) детей, фиксация спинного мозга интраканальными образованиями у 2 (9%) детей, другие пороки развития центральной нервной системы у 14 (63,7%) детей. Также у всех детей отмечалось отставание в моторном развитии и различные нейроортопедические проблемы.

У 9 (40,9%) больных по результатам рентгенурологического обследования диагностирован ПМР: у шести – односторонний, у трех – двусторонний. В четырех случаях отмечен ПМР I–II степени, в пяти случаях – III–IV степени.

Все пациенты ранее получали медикаментозную терапию в объеме М-холиноблокаторов с целью нормализации давления и восстановления объема мочевого пузыря. У 7 (31,8%) пациентов отмечались побочные эффекты (тахикардия, возбуждение, головная боль, расстройство

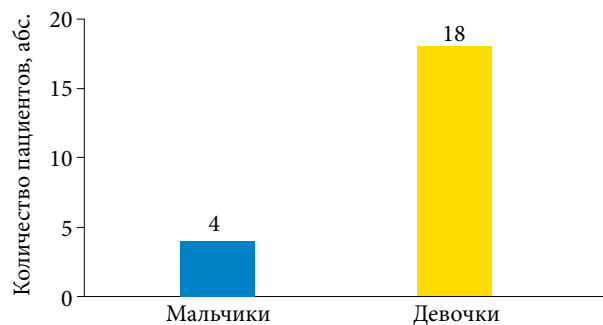


Рис. 1. Распределение пациентов по полу

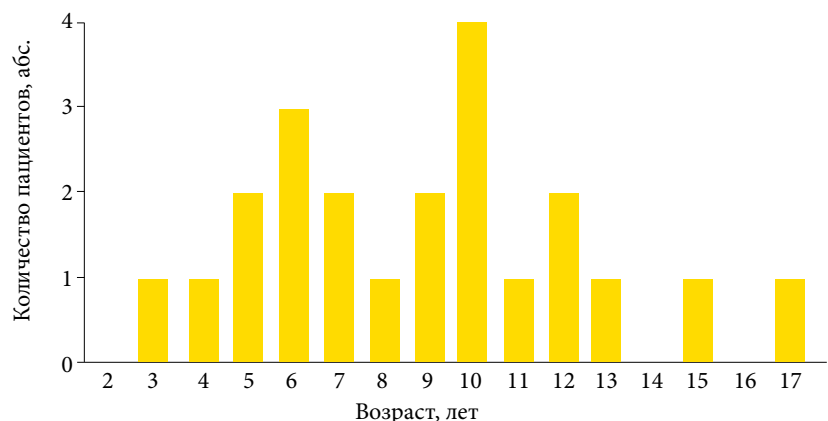


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту



сна, усиление запоров, когнитивные расстройства, повышение температуры тела). У остальных 15 (68,2%) пациентов терапия не имела положительного эффекта. Все обследуемые дети находились на режиме интермиттирующих катетеризаций. У 7 (31,8%) больных отмечалось подтекание мочи между катетеризациями. Наряду с расстройством акта мочеиспускания у всех детей были отмечены хронический толстокишечный стаз, энкопрез. Результаты лечения оценивали через шесть месяцев, всем детям проводили инструментальный и лабораторный контроль. Критериями положительного результата являлись улучшение уродинамических показателей, увеличение «сухих» промежутков или отсутствие эпизодов недержания мочи, снижение объема упускаемой мочи, восстановление эффективного объема мочевого пузыря, уменьшение количества эпизодов инфекции мочевыводящих путей. Неудовлетворительным результатом считалось отсутствие улучшений в уродинамическом статусе ребенка после введения БТА.

Процедуру проводили в условиях общей анестезии с интраоперационной антибиотикопрофилактикой. В нашей практике мы использовали операционный цистоскоп с рабочим каналом и цистоскопической иглой 0,6 мм. Существует несколько схем внутридетрузорного введения БТА: деление инъекции на ряды (по всему мочевому пузырю, но преимущественно в заднюю стенку), другим способом является разделение мочевого пузыря на квадранты. В нашем центре используется введение БТА по границе треугольника Льюто, далее веерно по задней стенке мочевого пузыря.

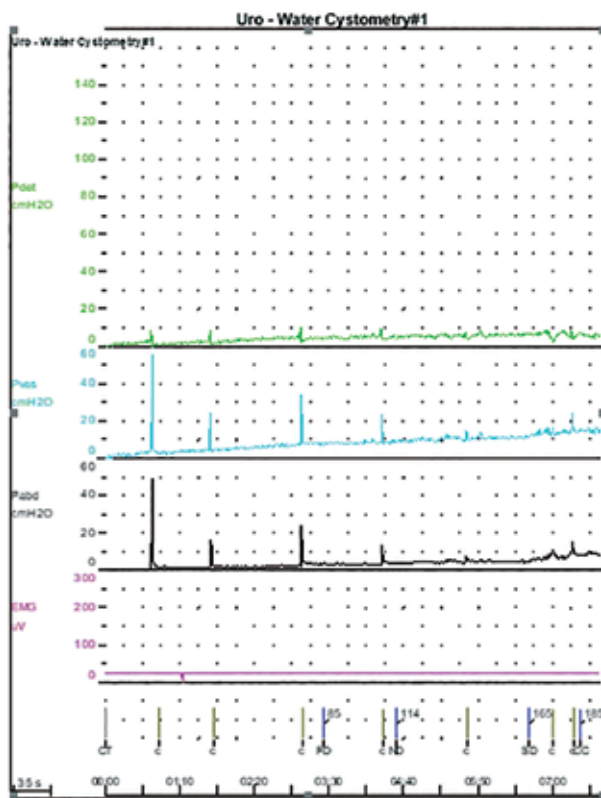


Рис. 3. Цистометрия

Мы рекомендуем устанавливать катетер Фолея всем пациентам на сутки после операции для контроля диуреза и возможных осложнений [1, 8].

Рекомендуется разводить ботулинический токсин с изотоническим раствором в дозировке 200–300 единиц, то есть 10 единиц на 1 мл, а затем вводить небольшими порциями непосредственно в мышцу стенки мочевого пузыря до 20–30 участков по 1 мл на участок [9–15]. Y.H. Jiang и соавт. отметили, что эффективным может являться поднятие подслизистого слоя мочевого пузыря или ограничение инъекции мышцей детрузора [12, 16]. Эффект от введения препарата БТА обычно длится шесть–девять месяцев, и в настоящее время имеются доказательства сохранения его эффективности при повторных инъекциях. J.L. Chen сообщили о 20 пациентах, которым сделали как минимум четыре инъекции, и предоставили клинические и уродинамические доказательства сохранения эффективности в течение более трех лет [17].

Результаты

В исследовании приняли участие 22 ребенка от двух до 17 лет (M = 8 лет 11 месяцев): 4 (18,1%) мальчика и 18 (81,8%) девочек с последующим наблюдением через шесть месяцев. Включены 10 детей в возрасте от 2 до 8 лет, 10 детей от 9 до 13 лет и 2 детей от 14 до 17 лет. Внутридетрузорное введение БТА позволило достичь положительного результата у 64% пациентов. У 9 (40,9%) детей получена положительная динамика в виде увеличения «сухих» промежутков, снижения объема упускаемой мочи. У 13 (59%) детей отмечено улучшение уродинамических параметров при проведении контрольной цистометрии (рис. 3) [18, 19]. Улучшение показателя гиперактивности детрузора было отмечено как у клинически ответивших, так и у не ответивших на терапию пациентов.

Внутридетрузорное введение БТА способствовало нормализации объема мочевого пузыря у 14 из 22 детей (63,6%) и улучшению адаптации мочевого пузыря в шести случаях. Положительный результат с полным контролем над удержанием мочи после введения БТА получен у одного мальчика и двух девочек (13,5%).

По результатам микционной цистоуретрографии через шесть месяцев после выполнения эндоскопической коррекции рефлюкса объемообразующим имплантом совместно с введением БТА отмечено улучшение у 4 из 9 детей (44,4%), отсутствие динамики – у 1 (11,1%) ребенка (рис. 4). Также необходимо отметить, что положительная динамика в виде уменьшения количества эпизодов инфекций мочевыводящих путей выявлена у 11 (50%) детей.

После оперативного вмешательства могут наблюдаться осложнения [8, 9, 16, 20]. К ним относятся возникновение инфекций мочевыводящих путей, гематома в месте инъекции, кровотечение. В нашем исследовании было отмечено три осложнения класса II по классификации Clavien – Dindo: один случай обострения хронического пиелонефрита, вследствие чего была назначена антибактериальная терапия, и два случая гематурии, кото-



рые были купированы применением гемостатического лекарственного препарата. На фоне лечения у детей получена положительная динамика.

Обсуждение

В лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря помимо комбинации интермиттирующей катетеризации и приема М-холиноблокаторов используют эпидуральные, пресакральные блокады и физиотерапию [21]. Внутридетрузорное введение БТА выступает в качестве альтернативного лечения при недостаточной эффективности и невозможности восстановления объема мочевого пузыря.

Ботулинотерапия является малоинвазивным и безопасным методом лечения тяжелых форм недержания мочи у резистентных к традиционной медикаментозной терапии детей. Ботулинический токсин типа А активно применяется в детской хирургической практике при выраженном недержании мочи, снижении комплаентности мочевого пузыря, повышенном внутрипузырном давлении и тоне детрузора, поллакиурии. По данным литературы, эффективность введения БТА у детей с нейрогенной дисфункцией составляет 55–81%, что совпадает с результатами, полученными в нашем центре [9, 22–27].

Наш опыт свидетельствует, что для эффективного лечения тяжелых форм нейрогенных нарушений функции мочевого пузыря у детей необходимо проводить полное обследование, включающее комплексное урологическое исследование, а также консультацию специалистов: нев-



Рис. 4. Результат полного урологического лечения (введение БТА совместно с эндоскопической коррекцией рефлюкса объемобразующим имплантом)

ролога, гастроэнтеролога, физиотерапевта, нефролога и др. Подход к пациентам должен быть персонализирован с учетом сопутствующих патологий, а тактика ведения обсуждена между лечащими врачами разных нозологий.

Заключение

Результаты представленного исследования продемонстрировали высокую эффективность внутридетрузорного введения БТА, в том числе у детей с ПМР. Данная методика может быть рекомендована к применению у детей с НМП с резистентностью к традиционной медикаментозной терапии, а также рассматриваться как альтернатива аугментационной цистопластике, сфинктеропластике и везикостомии. ☺

Литература

1. Kuo H.C. Botulinum toxin paves the way for the treatment of functional lower urinary tract dysfunction. *Toxins*. 2020; 12 (6): 394.
2. Jiang Y.H., Jhang J.F., Kuo H.C. The clinical application of intravesical botulinum toxin A injection in patients with overactive bladder and interstitial cystitis. *Tzu. Chi. Med. J.* 2022; 35 (1): 31–37.
3. Bowen D.K., Meyer T., Rosoklija I., et al. Botulinum toxin in patients at-risk for bladder augmentation: durable impact or kicking the can? *Neurourol. Urodyn.* 2022; 41 (6): 1406–1413.
4. Kao Y.L., Ou Y.C., Kuo H.C. Bladder dysfunction in older adults: the botulinum toxin option. *Drugs Aging*. 2022; 39 (6): 401–416.
5. Hutchinson A., Nesbitt A., Joshi A., et al. Overactive bladder syndrome: management and treatment options. *Aust. J. Gen. Pract.* 2020; 49 (9): 593–598.
6. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol. Rev.* 2017; 69 (2): 200–235.
7. Гусева Н.Б., Игнатъев Р.О. Миелодисплазия у детей (организация и оказание специализированной медицинской помощи): руководство для врачей. Под ред. В.М. Розилова. М.: Предание, 2017.
8. Barba M., Lazar T., Cola A., et al. Learning curve of botulinum toxin bladder injection for the treatment of refractory overactive bladder. *Int. J. Womens Health*. 2022; 14: 1–7.
9. Thaker H., Zhang S., Diamond D.A., Dong M. Beyond botulinum neurotoxin A for chemodenervation of the bladder. *Curr. Opin. Urol.* 2021; 31 (2): 140–146.
10. Меновщикова Л.Б., Николаев С.Н., Коварский С.Л. и др. Возможности ботулинотерапии у детей с миелодисплазией и дисфункциональным мочеиспусканием. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 10 (приложение): 103.
11. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Сарычев С.А. и др. Малоинвазивное лечение спинального мочевого пузыря у детей. *Педиатр*. 2017; 8 (Спецвыпуск): M249–M250.
12. Ромашин М.А., Гусева Н.Б., Млынчик Е.В., Игнатъев Р.О. Применение ботулинического токсина типа А в детской урологической практике: настоящее состояние проблемы и будущие перспективы. *Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2021; 1: 72–75.
13. Peck M.W., Smith T.J., Anniballi F., et al. Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature. *Toxins (Basel)*. 2017; 9 (1): 38.



14. Jiang Y.H., Yu W.R., Kuo H.C. Therapeutic effect of botulinum toxin A on sensory bladder disorders – from bench to bedside. *Toxins (Basel)*. 2020; 12 (3): 166.
15. Wu S.Y., Chang S.J., Yang S.S., Hsu C.K. Botulinum toxin injection for medically refractory neurogenic bladder in children: a systematic review. *Toxins (Basel)*. 2021; 13 (7): 447.
16. Lee Y.K., Kuo H.C. Therapeutic effects of botulinum toxin A, via urethral sphincter injection on voiding dysfunction due to different bladder and urethral sphincter dysfunctions. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (9): 487.
17. Chen J.L., Kuo H.C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig. Clin. Urol*. 2020; 61 (Suppl 1): S33–S42.
18. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., et al. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr. Drugs*. 2019; 21 (4): 261–281.
19. Sharifiaghdas F., Narouie B., Rostaminejad N., et al. Intravesical botulinum toxin-A injection in pediatric overactive neurogenic bladder with detrusor overactivity: radiologic and clinical outcomes. *Urologia*. 2023; 90 (2): 357–364.
20. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В. Влияет ли ботулинотерапия на микробиом мочи больных нейрогенным мочевым пузырем? Результаты метагеномного секвенирования. *Вестник урологии*. 2020; 8 (3): 85–96.
21. Nightingale G. Management of urinary incontinence. *Post. Reprod. Health*. 2020; 26 (2): 63–70.
22. Sakalis V.I., Oliver R., Guy P.J., Davies M.C. Macroplastique and botox are superior to macroplastique alone in the management of neurogenic vesicoureteric reflux in spinal cord injury population with presumed healthy bladders. *J. Spinal Cord. Med*. 2019; 42 (4): 478–484.
23. Wu S.J., Xu Y.Q., Gao Z.Y., et al. Clinical outcomes of botulinum toxin A management for neurogenic detrusor overactivity: meta-analysis. *Ren. Fail*. 2019; 41 (1): 937–945.
24. Kaviani A., Khavari R. Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol. Clin. North. Am*. 2017; 44 (3): 463–474.
25. Truzzi J.C., Lapitan M.C., Truzzi N.C., et al. Botulinum toxin for treating overactive bladder in men: a systematic review. *Neurourol. Urodyn*. 2022; 41 (3): 710–723.
26. Lambregts A.P., Nieuwhof-Leppink A.J., Klijn A.J., Schroeder R.P.J. Intravesical botulinum-A toxin in children with refractory non-neurogenic overactive bladder. *J. Pediatr. Urol*. 2022; 18 (3): 351.e1–351.e8.
27. Jhang J.F., Kuo H.C. Novel applications of non-invasive intravesical botulinum toxin a delivery in the treatment of functional bladder disorders. *Toxins (Basel)*. 2021; 13 (5): 359.

Evaluation of the Efficacy of Botulinum Toxin Type A Administration in Children with Neurogenic Bladder on the Background of Myelodysplasia

S.N. Zorkin, PhD, Prof.¹, E.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{2,3,4}, A.A. Romashova¹, S.A. Borisova, PhD¹, A.T. Galuzinskaia, PhD¹, T.S. Panasenko²

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Russian Children's Clinical Hospital branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴ Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Anastasia A. Romashova, anastasi_romashova@mail.ru

The need to normalize urodynamics in children with neurogenic bladder (NBP) on the background of myelodysplasia is due to the risk of developing secondary changes in the upper urinary tract and the formation of chronic kidney disease. The combination of intermittent catheterization and administration of M-choline blockers is the "gold standard" of management of such children, but does not always provide normalization of urodynamic parameters. In pediatric urologic practice botulinum toxin type A (BTA) is actively used in patients resistant to conventional drug therapy. The aim of the study is to evaluate the efficacy of intradetrusor administration of BTA in children with neurogenic spinal bladder, resistant to conventional drug therapy and undergoing intermittent catheterization. This study presents the outcomes of 22 children for 2022 and 2023 diagnosed with NSB on a background of myelodysplasia who underwent intradetrusor injection of BTA with follow-up after 6 months. Successful outcome was considered to be an increase in bladder volume, decrease in intravesical pressure and increase in "dry" intervals between catheterizations. Lack of improvement according to urodynamic examination after BTA administration was considered an unsatisfactory result.

Against the background of treatment, positive dynamics was obtained in the form of improvement of urodynamic parameters, increase in "dry" intervals or absence of episodes of urinary incontinence, decrease in the volume of urine missed, restoration of effective bladder volume, improvement of detrusor hyperactivity index, decrease in the number of episodes of urinary tract infection. The study showed high efficacy of intradetrusor injection of BTA: 63.6% of patients with UIU achieved a positive result of treatment.

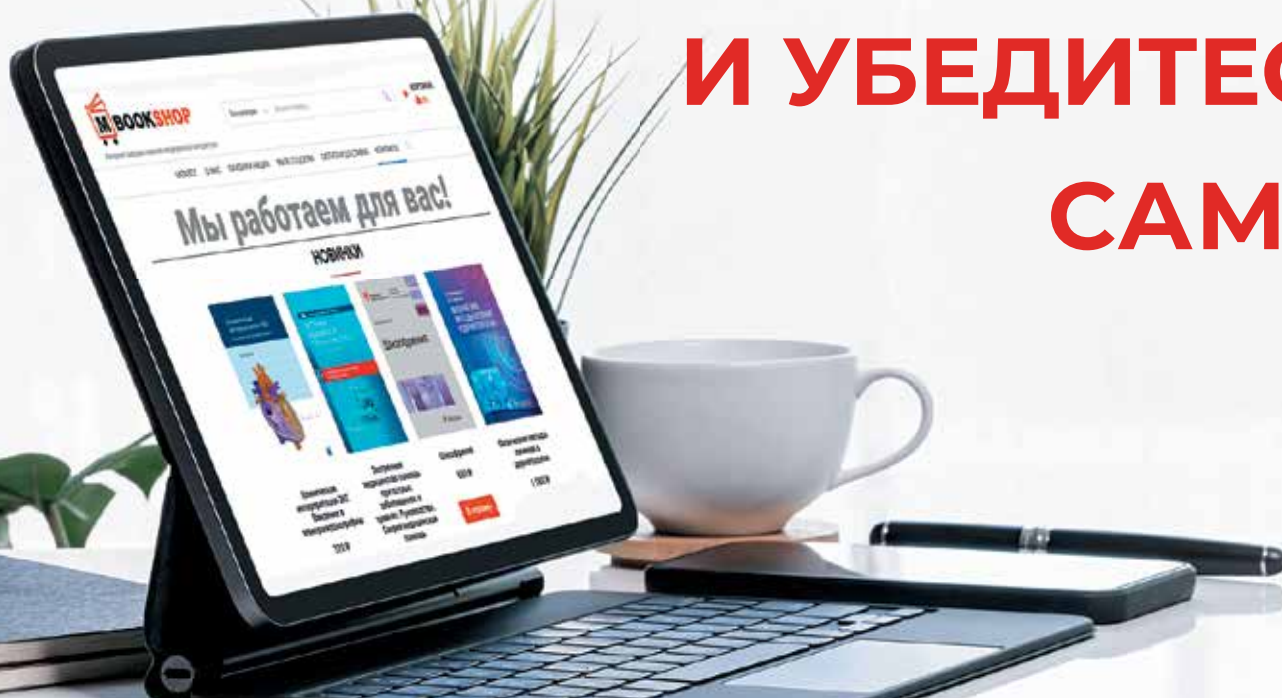
Keywords: neurogenic bladder, botulinum therapy, botulinum toxin, pediatric urology, urinary incontinence



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



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

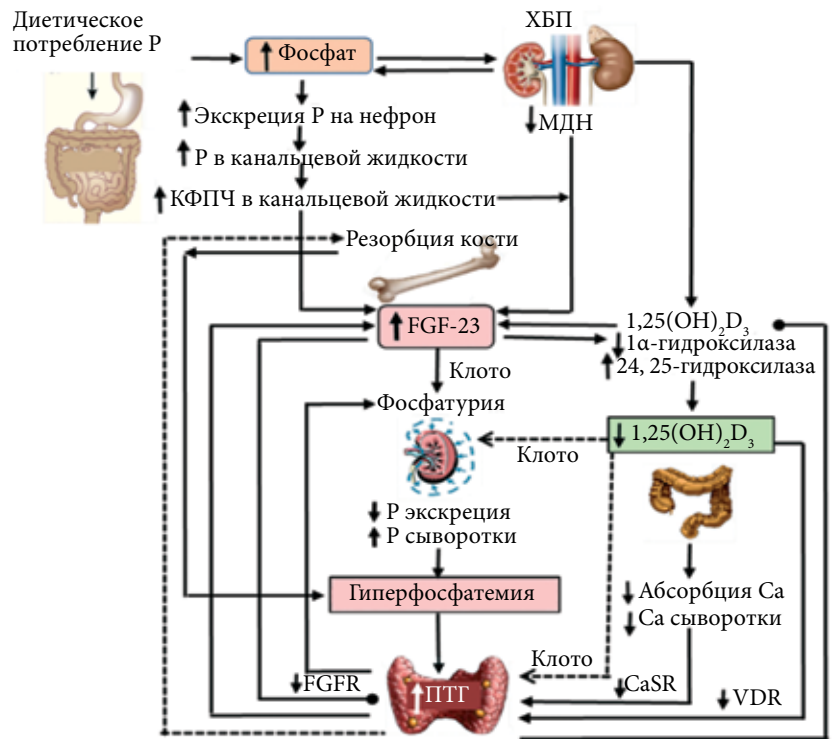
ССЗ. К таким факторам относятся почечная анемия, хроническое воспаление, повышенный окислительный стресс, уремические токсины и минерально-костные нарушения (МКН), которые среди нетрадиционных факторов риска стали важным игроком в патогенезе ССЗ [1]. Со времени проведения первых исследований наше понимание 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 секретируемых 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 T50, 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 T50 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 T50 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 T50, 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 T50 был обратно пропорционален тяжести кальцификации коронарных артерий у пациентов с ХБП [37], таким образом, тест на T50, 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 T50, который не зависел от СКФ [76]. Что касается потери минералов скелета, то C.N. Silaghi и соавт. не нашли убедительных исследований связи T50 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 кальцимиметиков (влияние на костный метаболизм), адекватный диализ у пациентов с ТПН могут замедлить прогрессирование внекостной кальцификации, но эти подходы остаются спорными, поскольку рекомендуемые 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., Steinhilber 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. Biol.* 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. Lumenal 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.

Железодефицит при ХБП: многообразии последствий и алгоритм коррекции

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhalova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Железодефицит при ХБП: многообразии последствий и алгоритм коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (21): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-21-26-36

В статье обсуждаются механизмы развития и клинические последствия железодефицита (ЖД) в общей популяции и у пациентов с хронической болезнью почек. Особое внимание уделено влиянию ЖД на костный метаболизм и сердечно-сосудистую систему. Приведен максимально полный набор общеклинических и биохимических маркеров ЖД, описаны дифференциально-диагностические параметры функционального и абсолютного ЖД, железодефицитной анемии и анемии воспалительных заболеваний. Рассмотрены общие принципы коррекции ЖД и данные по эффективности и безопасности современного внутривенного препарата железа карбоксимальтозата (Феринжект®).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, железодефицит, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, железа карбоксимальтозат

Введение

Кора Земли на 5% состоит из железа, тем не менее дефицит железа – самый распространенный вариант дефицита среди всех нутриентов в мировом масштабе, в результате которого анемией страдают около 2 млрд людей на планете, прежде всего женщины и дети [1]. Этот парадокс объясняется тем, что железо в окружающей среде представлено преимущественно окисленной формой, которая труднорастворима и непригодна для усвоения живыми организмами [2]. В процессе эволюции сформировалось несколько механизмов перевода нерастворимого железа в растворимую форму, готовую для потребления как низшими, так и высшими видами организмов, но врожденное или приобретенное повреждение компонентов метаболических цепочек приводит к развитию железодефицита (ЖД). Метаанализ популяционных исследований показал, что ЖД является причиной анемии в 25% случаев у детей и в 37% у женщин детородного возраста [3]. Однако истинную распространенность ЖД в общей популяции определить сложно, так как отсутствуют крупные популяционные исследования, включающие полный набор лабораторных маркеров обмена железа. ЖД у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) более распространен, чем в общей популяции, и зависит от стадии. Так, ЖД определяется у 30% пациентов с ХБП третьей стадии (С3), 40% пациентов с ХБП четвертой стадии (С4) и 70% пациентов с ХБП пятой стадии (С5). Частота ЖД у па-

циентов с ренальной анемией, по оценке исследований костного мозга, составляет от 49 до 98% [4].

Причины железодефицита

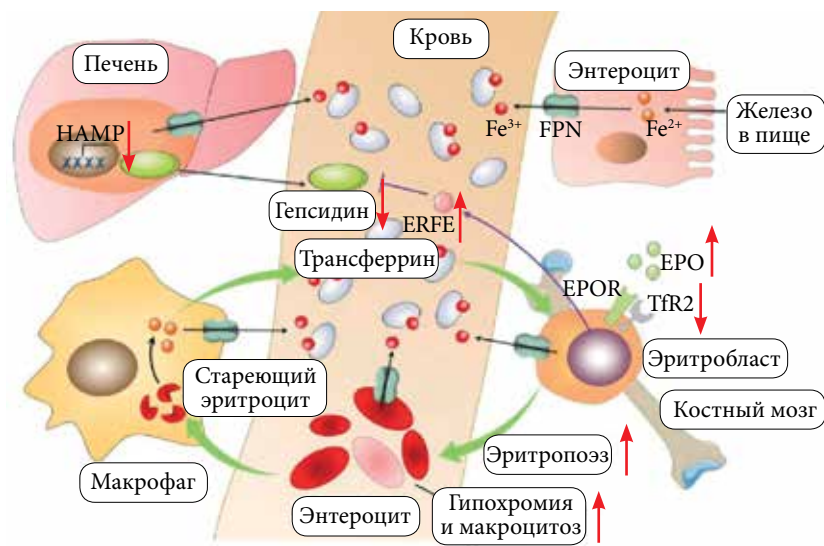
В организме общее количество железа составляет от 2 до 3 г [5]. До 2,5 г приходится на гемоглобин, 130 мг – на миоглобин, 150 мг – на ферменты (супероксиддисмутазу, аконитазы, рибонуклеотид-редуктазу, цитохромы). Запас железа хранится в гепатоцитах в составе ферритина (средние запасы железа в европейской и североамериканской популяциях составляют 9,7 мг/кг у мужчин, 5,7 мг/кг у женщин детородного возраста и 7,8 мг/кг у женщин в менопаузе) [6]. В общем объеме плазмы содержится около 3 мг железа в основном в связанном состоянии с трансферрином, который выполняет транспортную функцию по доставке его в клетки. В клетках железо играет ключевую роль в хранении и переносе кислорода, синтезе и репликации ДНК, переносе электронов в дыхательной цепи, активности ферментов, функционировании митохондрий, передаче нейромускульных сигналов и других процессах [7]. Во время беременности железо необходимо для правильного созревания и функционирования олигодендроцитов, отвечающих за миелинизацию нервных волокон головного мозга плода [8]. Большая часть необходимого для построения гема железа извлекается макрофагами ретикулоэндотелиальной системы (макрофагов селезенки, купферовских клеток печени, макрофагов

костного мозга) вследствие фагоцитоза состарившихся эритроцитов и только 1–2 мг в день абсорбируется в двенадцатиперстной кишке из пищи [9]. Гомеостаз железа представлен на рис. 1 [10].

Поскольку железо необходимо для разнообразных клеточных метаболических процессов, для поддержания гомеостаза железа необходим постоянный баланс между его поглощением, транспортом, хранением и утилизацией [11]. Механизмов активной экскреции железа у человека не существует, поэтому баланс регулируется благодаря процессам абсорбции [12].

Гормон гепсидин, вырабатываемый гепатоцитами, является ключевым регулятором гомеостаза железа. Связываясь с ферропортином (FPN – транспортером железа, находящимся в мембране клеток), гепсидин стимулирует деградацию FPN и блокирует канал выхода железа из клетки в плазму [13]. Недостаток экскреции железа из клетки в плазму приводит к низкому насыщению трансферрина и сокращению снабжения железом эритробластов. Напротив, низкий уровень гепсидина стимулирует экспрессию FPN в мембране клеток и повышение абсорбции железа [14]. Активность синтеза гепсидина зависит от целого ряда факторов: уровня цитокинов, железа сыворотки, анемии и гипоксии. При дефиците железа транскрипция *HAMP* – гена, кодирующего гепсидин, снижается. Низкие уровни гепсидина увеличивают рециркуляцию железа макрофагами и абсорбцию железа энтероцитами вследствие увеличения активности FPN. Низкий уровень гепсидина также приводит к оттоку железа из эритробластов с помощью FPN, что еще больше снижает внутриклеточный уровень железа эритробластов. Дефицит железа стимулирует эритропоэз благодаря усилению выработки эритропоэтина (EPO) и чувствительности эритробластов к EPO и генетической потере рецептора трансферрина 2 (TfR2), являющегося партнерским для рецептора EPO (EPOR).

Увеличение эритропоэза и одновременное снижение снабжения железом эритробластов приводят к микроцитозу и гипохромии эритроцитов. Эритроферрон (ERFE), гормон, выработку которого эритробластами стимулирует EPO, также может ингибировать синтез гепсидина. Состояние хронического воспаления с повышенным уровнем цитокинов вызывает гиперэкспрессию гепсидина и развитие анемии хронических (воспалительных) заболеваний, в то время как недостаток синтеза гепсидина (как при наследственном гемохроматозе) приводит к перегрузке железом и отложению его в клетках жизненно важных органов. Абсолютный ЖД также снижает экспрессию гепсидина. При абсолютном ЖД эритробласты и эритроциты дотируют с участием FPN железо сыворотки, обеспечивая таким образом железом другие клетки, в то же время снижая опасность оксидативного стресса для себя [15]. Абсолютный и функциональный ЖД принципиально различаются по уровню запасов железа [16]. Когда запасы железа в организме снижены или истощены – имеет место абсолютный ЖД, если же запасы железа в норме или даже повышены, но доступность железа для инкорпорирования в предшественники эритроцитов снижена (как при серповидноклеточной анемии, талассе-



Примечание. *HAMP* – ген, кодирующий гепсидин; FPN – ферропортин; ERFE – эритроферрон; EPOR – рецептор к эритропоэтину; EPO – эритропоэтин; TfR2 – растворимый рецептор трансферрина 2.

Рис. 1. Гомеостаз железа в условиях железодефицита (адаптировано из [10])

мии или заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением), – это называется функциональным ЖД. Причины ЖД представлены в табл. 1 [17].

Диагностика железодефицита

Для диагностики ЖД и железодефицитной анемии (ЖДА) используют широкий спектр гематологических и биохимических показателей. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, гематологическое обследование должно включать определение уровня гемоглобина (Hb), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего объема эритроцита (MCV), достоверность анизоцитоза эритроцитов (по ширине распределения эритроцитов), количество ретикулоцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr). Из биохимических показателей рекомендуется определение ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки, насыщение трансферрина (TSAT), растворимые рецепторы трансферрина (sTfR). В число биохимических показателей входит отношение цинк-протопорфирина и гема (ZPP/гем), которое показывает обеспечение железом, доступным для образования гема в созревающих эритроцитах. На конечных стадиях синтеза гема железо переходит в хелатную форму, соединяясь с протопорфирином. При ЖД железо замещается цинком, повышая содержание ZPP в эритроцитах. Повышение отношения ZPP/гем является ранним признаком недостатка запасов железа до развития ЖДА. Но этот показатель исследуется нечасто, поскольку уровень CHr вполне заменяет его. Другим ранним индикатором ЖД является sTfR; повышение которого сигнализирует о железодефицитном эритропоэзе [18]. Этот показатель менее зависим от воспаления, чем ферритин, но малодоступен. Соотношение гематологических и биохимических показателей ЖД и ЖДА, соответствующее норме, представлено в табл. 2 [19].

Таблица 1. Причины железодефицита (адаптировано из [17])

Неадекватное потребление железа	Неадекватное потребление железа из пищи	Неадекватное содержание железа в продуктах	Недостаток гемового железа при вегетарианской или веганской диете	
			Недостаточное питание при низком доходе	
			Обедненная по содержанию железа комплементарная диета (например, молочная)	
	Неадекватная абсорбция железа в кишечнике	Присутствие в пище ингибиторов абсорбции железа	Присутствие в пище конкурентных в абсорбции металлов	Кальций, танины (чай, какао, специи)
				Магний, цинк, свинец, стронций
		Низкая кислотность желудочного сока	Дисфункция слизистой ЖКТ	Атрофический гастрит
				Прием антацидов и ингибиторов протонной помпы
				<i>Helicobacter pylori</i>
				Желудочное шунтирование
		Ожирение	Повышение продукции гепсидина	Целиакия
Воспалительные илеоколиты				
Хроническое воспаление				
		Генетические мутации		
Повышенная потребность в железе	Периоды интенсивного роста	Возраст от 0 до 2 лет Пубертатный период		
	Беременность			
	Применение стимуляторов эритропоэза	Эритропоэтины		
		Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF		
Кровопотери	Из ЖКТ	Из пищевода	Варикозное расширение вен	
			Эрозивный эзофагит	
			Рефлюксная болезнь	
			Карцинома	
		Из желудка	Рак и полипы желудка	
			Язвы желудка	
			Прием аспирина или НПВС	
			«Арбузный» желудок (сосудистые эктазии антрального отдела)	
		Из тонкой кишки	Глистная инвазия	
			Дуоденальная язва	
			Илеит	
			Ангиодисплазии	
		Из толстой кишки	Рак и полипы толстой кишки	
			Дивертикулез	
			Ангиодисплазии	
			Колиты (неспецифический язвенный, болезнь Крона)	
Из прямой кишки	Геморрой			
	Рак прямой кишки			

Гинекологические кровотечения	Метроррагии	Менструации
		Гемофилия А и В, болезнь фон Виллебранда, тромбоцитопатии
		Внутриматочная спираль
		Рак матки
Из органов мочевой системы	Гематурия	Рак почки и мочевого пузыря
		Внутрисосудистый гемолиз
Из органов дыхательной системы	Бронхолегочные кровотечения	Туберкулез
		Рак
		АНЦА-васкулиты
		Синдром Гудпасчера
Ятрогенные потери крови	Донорство	
	Избыточный забор крови для диагностических тестов	
	Экстракорпоральные процедуры очищения крови	Гемодиализ, гемодиализация

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Таблица 2. Гематологические и биохимические показатели в диагностике железодефицита и железодефицитной анемии (адаптировано из [19])

Оцениваемый параметр	Hb	MCV, МСНС	ZPP/гем	CHr	Ферритин, мкг/л	Транс-феррин	TSAT, %	sTfr	Гепсидин
Нормальное содержание железа	N	N	N	N	> 30–60	N	> 20	N	N
Сниженные запасы железа	N	N	N	N	15–30	N	> 20 или ↓	N	N или ↓
ЖД без анемии	N	N или ↓	↑	↓	< 15–30	↑	< 20	↑	↓ или ↓↓
ЖДА	↓	↓	↑	↓	< 15–30	↑	< 15	↑	↓↓
Функциональный ЖД (анемия воспаления без ЖД)	↓	↓	↑	↓	N или ↑	N или ↓	< 20	N	↑
Анемия воспаления с ЖД	↓	↓	↑	↓	< 30; < 70 в зависимости от возраста, степени воспаления	↓	< 20	N или ↓	N или ↓

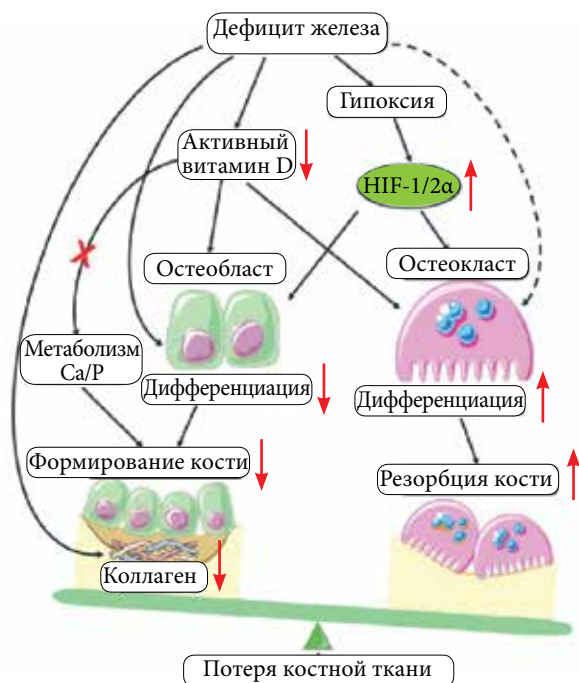
Примечание. Hb – гемоглобин; МСНС – средняя концентрация Hb в эритроците; MCV – средний объем эритроцита, ZPP/гем – отношение цинк-протопорфирина и гема, CHr – содержание гемоглобина в ретикулоцитах, TSAT – насыщение трансферрина, sTfr – растворимые рецепторы трансферрина. Значение показателя: N – нормальное, ↓ – ниже нормы, ↓↓ – очень низкое, ↑ – выше нормы.

Клинические последствия железодефицита

Разнообразие железосодержащих белков, включенных в множество физиологических и внутриклеточных процессов, определяет критическую роль железа для здорового функционирования организма. Дефицит железа может проявляться определенной симптоматикой как в присутствии анемии, так и без нее, а может быть и асимптомным, но от этого не менее вредоносным для здоровья. К наиболее распространенным неблагоприятным последствиям ЖД относятся:

- неврологические расстройства (синдром беспокойных ног, дисфагия, ментальная недостаточность, депрессия, извращение вкуса);

- снижение толерантности к физическим и кардиальным нагрузкам (одышка, утомляемость, нарушения ритма сердца);
 - нарушение теплообмена;
 - нарушение обмена D-гормона и фармакокинетики лекарственных препаратов (функционирование системы цитохрома P450);
 - задержка развития плода, преждевременные роды;
 - утяжеление сердечно-сосудистой (СС) патологии.
- Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ЖД сопровождается снижением минеральной плотности кости и нарушением ее архитектуры и прочности [20–22]. Клинические исследования



Примечание. Дефицит железа прямо или косвенно подавляет дифференцировку остеобластов и стимулирует дифференцировку остеокластов вследствие индуцированного гипоксией повышения экспрессии HIF-1/2α и снижения активности витамина D, развития гипокальцемии и снижения синтеза коллагена.

Рис. 2. Потенциальный механизм влияния железодефицита на развитие остеопороза (адаптировано из [10])

также подтвердили, что хронический ЖД в течение нескольких лет является независимым фактором развития остеопороза у женщин как детородного, так и постменопаузального возраста [23, 24]. У пациентов с ХБП присутствует как абсолютный, так и функциональный ЖД. Абсолютный ЖД связан с недостаточным потреблением железа, наличием желудочно-кишечных потерь в виде эрозивных или язвенных поражений слизистой, а также с нарушением тромбоцитарной функции при уремии. У пациентов на программном гемодиализе возникают неизбежные потери в диализаторе и кровепроводящих магистралях [25, 26]. Эти потери у пациентов на диализе оцениваются в 1–3 г в год [27]. Функциональный дефицит обусловлен повышением уровня гепсидина, связанного с хроническим уремическим воспалением, снижением почечного клиренса и продукции эритропоэтина [28]. Остеопороз и остеопения являются также распространенным явлением у пациентов с ХБП: остеопороз определяется у 18–32% пациентов, а остеопения – у 57% [29, 30]. Остеопороз при ХБП имеет многофакторный генез, и изучение его связи с ЖД как одним из факторов риска продолжается. Железо необходимо для роста и дифференциации как остеобластов, так и остеокластов. Кроме того, железо участвует в процессе синтеза коллагена и метаболизме D-гормона (кальцитриола). Необходимая для костеобразования энергия обеспечивается митохондриями, функционирование которых критически зависит от до-

статочного уровня железа [31, 32]. На рис. 2 представлен потенциальный механизм влияния ЖД на развитие остеопороза (адаптировано из [10]).

Железодефицит и сердечно-сосудистые заболевания

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как и ХБП, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или онкопатология сопровождаются хроническим воспалением, что является причиной часто развивающегося функционального ЖД. Определение ЖД при ХСН несколько отличается от такового при ХБП. Ферритин < 100 мкг/л или ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с TSAT < 20% – эти показатели утверждены Европейским обществом кардиологов, а алгоритм терапии закрепил необходимость внутривенного восполнения железа у пациентов с такими показателями обмена железа [33]. Распространенность ЖД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и особенно с ХСН связана, помимо воспаления, еще и со сниженной абсорбцией железа в кишечнике вследствие генерализованной отечности [34, 35]. Около половины пациентов с ХСН имеют ЖД [36, 37], при этом конкретные оценки распространенности ЖД при ХСН колеблются от 47 до 68% в зависимости от использованных критериев наличия ЖД [38]. Несколько более высокая распространенность наблюдалась при ХСН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) по сравнению с ХСН с промежуточной и сохранной фракцией выброса [39]. В некоторых группах распространенность ЖД была одинаковой, независимо от анемии [40], тогда как в других она была выше у пациентов с анемией [41]. Чем тяжелее ХСН, тем чаще выявляется ЖД, что закономерно отражает «порочный круг»: ХСН усугубляет ЖД, что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию ХСН. Наличие ЖД у пациентов с ХСН повышало риск смерти от любых причин на 42% [42, 43]. При анализе шведского регистра ХСН ЖД был независимо связан с риском повторных госпитализаций по любой причине, но не отражался на риске смертности [44]. Еще в одном исследовании TSAT < 20% была независимо связана с более низким пиковым потреблением кислорода и более высокой смертностью [45].

Принципы терапии железодефицита препаратами железа

Согласно рекомендациям KDIGO по лечению анемии при ХБП за 2012 г., рекомендовано начинать терапию по восполнению железа у пациентов с ХБП С3–С5 при уровне TSAT < 30% и уровне ферритина < 500 мкг/л [46]. В отечественных клинических рекомендациях по ХБП 2021 г. рекомендовано поддерживать уровень TSAT > 20% и ферритина > 100 мкг/л [47].

Расчет необходимой дозы железа для восполнения ЖД при большинстве хронических заболеваний производится по формуле Ганзони (Ganzoni), опубликованной в 1970 г. [48]:

Потребность в железе (мг) = МТ (в кг) × [целевой Нб (в г/л) – текущий Нб] × 0,24 + 500, где МТ – масса тела, а 500 – запасы железа в мг.

Пероральное железо в большинстве случаев содержит двухвалентное железо. Проблемой являются малые количества такого железа, абсорбируемого в кишечнике, часто длительно сохраняющийся неприятный металлический вкус, диспептические расстройства (тошнота, метеоризм, боли в животе, диарея или запор), которые наблюдаются в 40% случаев [49]. В связи с особенностями фармакокинетики эти препараты необходимо принимать натощак, что усугубляет возможность появления нежелательных явлений (НЯ). Помимо низкой абсорбции существуют и другие причины, по которым пациентам с ХБП и ЖД даже на додиализных стадиях для восполнения запасов железа чаще назначают препараты для внутривенного введения. Сочетание специфического изменения микробиоты при ХБП и неабсорбируемого Fe^{2+} (вследствие малой биодоступности) приводит к усилению процессов воспаления в стенке кишки, увеличению частоты тошноты, диареи, абдоминальных болей, усилению транслокации бактериальных липополисахаридов в кровотоки. Дополнительная активация бактериальной ферментации белка приводит к образованию жирных кислот с разветвленной цепью (изобутирата и изовалеата), аммония, фенолов и индолов [50]. В настоящее время появились новые препараты с трехвалентным железом (например, цитрат железа, суросомальное железо, железа гидроксид полимальтозат), которые не нужно принимать натощак и биоактивность которых не снижается в присутствии H_2 -блокаторов или ингибиторов протонной помпы. Тем не менее частота диспептических явлений остается высокой [51].

Соответственно, в Клинических рекомендациях Минздрава России по ХБП от 2021 г. рекомендовано у пациентов с ХБП С3–С5Д и анемией, которым необходимо лечение препаратами железа, считать предпочтительным внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы эритропоэстимулирующих средств (ЭСС) (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Выполнение этой рекомендации стало существенно проще после появления новых препаратов железа для внутривенного введения, обладающих структурой, гарантирующей отсутствие риска оксидативного повреждения и низкий риск реакций гиперчувствительности, что позволяет обходиться без тестовой дозы и сокращать время инфузии. Более того, стало возможным полностью преодолеть ЖД за одну инъекцию. К таким препаратам относится и железа карбоксималтозат (ЖКМ) (торговое наименование – Феринжект®). Особенностью ЖКМ является высокая стабильность комплекса многоядерного железа-гидроксидного ядра с углеводным лигандом, что практически гарантирует отсутствие лабильного (свободного) ионизированного железа в кровотоке после введения препарата, которое является ответственным за оксидативный стресс и токсические эффекты. Утилизация эритроцитами железа из препарата Феринжект® варьирует от 61 до 99% [52]. Сравнение ЖКМ с пероральным приемом железа сульфата у пациентов на додиализных стадиях ХБП продолжительностью 56 недель представлено в исследовании FIND-CKD. В качестве конечной точки предполагалось

начало альтернативной терапии ЖДА (гемотрансфузии, применение эритропоэтина или другого препарата железа) или дважды последовательно зафиксированный уровень $Hb < 100$ г/л [53]. Сравнение проводилось в трех группах: ЖКМ с конечным достижением уровня ферритина 400–600 мкг/л, ЖКМ с достижением ферритина 100–200 мкг/л и пероральным препаратом железа сульфата в соотношении 1 : 1 : 2. Первичной конечной точки достигли 23,5% пациентов в группе ЖКМ с высоким уровнем ферритина, 32,2% – в группе ЖКМ с низким уровнем ферритина и 31,8% пациентов, принимавших пероральный препарат. Частота СС и инфекционных НЯ не различалась по группам.

Преимущество ЖКМ в сравнении с более ранними препаратами железа было продемонстрировано в исследовании REPAIR-IDA, в котором участвовали 2584 пациента с ЖДА и ХБП додиализных стадий. Средний уровень Hb повысился за 56 дней на 11,3 г/л у пациентов, получавших ЖКМ (750 мг, два введения), в сравнении с 9,2 г/л у пациентов, получавших железо-сахарозный комплекс (200 мг, пять введений) [54]. НЯ не различались по группам, за исключением гипофосфатемии, которая чаще встречалась в группе ЖКМ. Эффективность и безопасность ЖКМ исследовали в открытом проспективном мультицентровом исследовании II фазы у пациентов на программном гемодиализе. 163 пациента получали 100–200 мг железа в виде ЖКМ, вводимого внутривенно болюсно в венозный катетер через час после начала каждого сеанса диализа (два-три сеанса в неделю) в течение максимум шести недель. Ежедневно вводили не более 600 мг железа; кумулятивная максимальная доза ЖКМ не превышала 2400 мг железа. Исследуемое лечение прекращали, если уровень ферритина в сыворотке превышал 500 мкг/л или уровень TSAT превышал 50%. После последнего введения исследуемого препарата пациенты находились под наблюдением до месяца. Статус железа у пациентов оценивали за семь дней до начала исследования, далее оценка проводилась каждые две недели до конца периода наблюдения. Ответили на терапию 61,7% пациентов. Средний уровень гемоглобина увеличился с 91 г/л исходно до 103 г/л при последующем наблюдении [55].

Также было показано улучшение контроля ЖД и анемии у пациентов с ХБП на диализе после перехода с терапии сахаратом железа на ЖКМ. В этом исследовании принял участие 221 пациент на программном гемодиализе с уровнем $Hb < 120$ г/л. Субанализ включал две подгруппы: 55 пациентов с ЖДА ($Hb < 100$ г/л) и 24 пациента с ЖД (TSAT < 20% и ферритин < 300 мкг/л). Первые шесть месяцев пациенты получали сахарат железа, оставшиеся девять месяцев – ЖКМ. Дозовый режим препаратов железа при смене терапии оставался прежним. После смены терапии с сахаратом железа на ЖКМ уровень гемоглобина увеличился в группах пациентов с анемией (+14 г/л, $p < 0,001$) и дефицитом железа (+6 г/л, $p < 0,001$), в то время как недельная доза железа была значительно ниже по сравнению с сахаратом железа (48 в сравнении с 55 мг/нед, $p = 0,04$). Кроме того, уровни ферритина и TSAT возросли в группе анемии (+64 мкг/л и +5,0% соответственно, $p < 0,001$) и в группе дефицита железа (+76 мкг/л и +3,6%

соответственно, $p < 0,001$). Доза дарбэпоэтина альфа значительно снизилась в группах анемии (-16 мкг/нед, $p = 0,01$) и дефицита железа (-11 мкг/нед, $p < 0,001$). Таким образом, переход с сахарата железа на ЖКМ сопровождался заметным улучшением параметров статуса железа, несмотря на более низкую дозу железа. Кроме того, применение ЖКМ приводило к повышению уровня гемоглобина при снижении дозы ЭСС [56]. Поскольку препараты железа последнего поколения могут вводиться в очень высоких дозах одномоментно (что особенно важно для пациентов на додиализных стадиях и на перитонеальном диализе, не имеющих постоянного сосудистого доступа), было проведено исследование безопасности и эффективности однократной дозы ЖКМ 1000 мг, вводимой в 250 мл физраствора течение 15–20 минут. В исследование было включено 450 пациентов с ХБП додиализных стадий и на перитонеальном диализе, период наблюдения составил 11 ± 7 недель. После введения ЖКМ уровень гемоглобина возрос на 17 ± 15 г/л ($p = 0,001$), у 72% пациентов уровень гемоглобина вырос на ≥ 10 г/л. Повышение уровня гемоглобина не зависело от стадии ХБП [57].

FAIR-HF – крупное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ЖКМ в лечении пациентов с ХСН – было опубликовано в 2010 г. [58]. В нем приняли участие 459 пациентов с ХСН функционального класса (ФК) II и III по NYHA и уровнем Hb от 9,5 до 13,5 г/дл. Были отобраны пациенты с ЖД, который определяли по уровню ферритина сыворотки < 100 мкг/л или от 100 до 300 мкг/л в сочетании с TSAT $< 20\%$. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавших внутривенно ЖКМ и плацебо в пропорции 2:1. В первой фазе исследования проводили коррекцию железа дозой, определенной по формуле Ганзони, которая набиралась введением 200 мг ЖКМ в неделю, затем следовала поддерживающая фаза исследования, когда препарат вводили по 200 мг один раз в месяц. После 24 недель наблюдения 50% пациентов, получавших ЖКМ, отметили улучшение состояния согласно опроснику PGA, а в группе сравнения улучшение отметили только 28% пациентов ($p < 0,001$). Вторичные точки исследования включали функциональный класс NYHA, дистанцию в шестиминутном тесте ходьбы и качество жизни, которые статистически значимо улучшились. Такой результат был достигнут вне зависимости от наличия или отсутствия анемии. Положительное влияние ЖКМ на клинические проявления ХСН послужило аргументом для включения его в число рекомендуемых препаратов для лечения пациентов с ХСН в Национальных кардиологических рекомендациях Австралии и Новой Зеландии. Второе крупное исследование коррекции ЖД с помощью ЖКМ CONFIRM-HF показало сходные результаты. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пациенты с ХСН ФК II и III, имевшие фракцию выброса левого желудочка $\leq 45\%$ и повышенные уровни NT-proBNP и BNP. Пациенты получили от 500 до 2000 мг ЖКМ или плацебо в течение первых шести недель, затем по 500 мг на 12, 24- и 36-й неделях, если показатели ферритина и TSAT все еще свидетельствовали о наличии ЖД. Общая продол-

жительность исследования составила 52 недели. Эффект в отношении сходных конечных точек с исследованием FAIR-HF был достоверно выше, чем в группе плацебо, к 24-й неделе и сохранялся до 52-й недели [59, 60]. В 2016 и 2018 гг. были опубликованы два метаанализа влияния внутривенной терапии препаратами железа пациентов с ХСН с ЖД, независимо от наличия анемии. Всего в метаанализы было включено пять рандомизированных клинических исследований (РКИ) ($n = 851$; ЖКМ получали 509 пациентов) и четыре РКИ ($n = 839$; ЖКМ получали 504 пациента). Было показано, что при терапии внутривенным введением железа пациентов с ХСН достоверно снижаются общая смертность и количество госпитализаций, связанных с СС-причинами [61, 62]. В 2023 г. был опубликован метаанализ эффективности ЖКМ в лечении ХСН с ЖД, сосредоточенный на таких конечных точках, как смертность и частота госпитализаций. С этой целью были отобраны три РКИ (ЖКМ в сравнении с плацебо, $n = 4501$) длительностью не менее года. Рассматривали две комбинированные конечные точки: 1) частота первичных и повторных госпитализаций по поводу ССЗ и СС-смертность и 2) частота первичных и повторных госпитализаций по любым причинам и смерть от любых причин. Было подтверждено снижение событий по первой и второй конечным точкам на 14 и 13% соответственно [63]. Интересны результаты недавно проведенного экспериментального исследования превентивного восполнения железа у мышей после острого инфаркта миокарда для предотвращения ЖД кардиомиоцитов и снижения развития ХСН [64]. Введение ЖКМ в/в на 12, 16 и 20-й неделях после острого инфаркта миокарда способствовало сохранению нормального содержания железа в кардиомиоцитах, снижению ремоделирования и дисфункции миокарда левого желудочка к 24-й неделе наблюдения в сравнении с интактными мышцами.

Как известно, пациенты с ХБП отличаются более частой и более выраженной СС-патологией, чем лица общей популяции того же возраста. Поэтому терапия ЖД у пациентов с анемией или без таковой внутривенным введением препаратов железа представляет значительный интерес. Недавно были опубликованы результаты РКИ, сравнивавшего эффективность терапии ЖКМ и железа гидроксида олигоизомальтозата (ЖГОИМ) в отношении функциональных и лабораторных показателей СС-системы у пациентов с ХБП додиализных стадий с ЖД. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы сравнения, получили 1000 мг ЖКМ или ЖГОИМ исходно и 500–1000 мг через месяц. Общее время наблюдения составило три месяца. К концу третьего месяца в обеих группах были зафиксированы статистически значимые (не различавшиеся по группам) улучшение качества жизни, увеличение способности к физической нагрузке, улучшение эластичности сосудистой стенки. Уровни тропонина I и BNP не изменились [65]. Субанализ плацебо-контролируемого исследования AFFIRM-ANF эффективности ЖКМ у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности с ЖД, имевших сниженную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин у 60% пациентов),

был опубликован в 2023 г. В исследование были включены 1132 пациента (567 в группе ЖКМ и 565 в группе плацебо). Средняя доза ЖКМ в группе лечения составила 1377 мг у пациентов с СКФ < 60 мл/мин и 1318 мг у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин. Дозу вводили однократно или в двух инъекциях. Конечными точками были общая и СС-смертность, частота и продолжительность повторных госпитализаций в течение года наблюдения. В группе терапии отмечено снижение событий конечных точек, более выраженное у пациентов с более высоким уровнем СКФ. НЯ не различались между группами ЖКМ и плацебо. Внутри группы ЖКМ НЯ были чаще у пациентов с более низкой СКФ [66].

ЖКМ разрешен для лечения ЖД и ЖДА у детей старше одного года, за исключением детей в возрасте младше 14 лет, получающих ГД. В систематическом обзоре 33 когортных и ретроспективных исследований использования внутривенной терапии ЖКМ у детей от двух до 18 лет была показана высокая эффективность препарата в отношении лабораторных показателей обмена железа, улучшения общего самочувствия, исчезновения синдрома беспокойных ног. Изучение НЯ было сосредоточено в основном на развитии гипофосфатемии. Отмечено, что гипофосфатемия развивалась нечасто (около 17%) и являлась бессимптомной. Из других НЯ были зафиксированы единичные случаи покраснения лица, кожной сыпи и субфебрильной лихорадки после введения ЖКМ [67].

Данные по безопасности внутривенного введения препаратов железа

бН-синдром

Одним из известных НЯ при терапии внутривенно препаратами железа является так называемый бН-синдром, который включает высокий уровень FGF23, гипофосфатемию, гиперфосфатурию, гиповитаминоз D, гипокальциемию и вторичный гиперпаратиреоз и который связывают с нарушением инактивации фосфатонина FGF23 [68]. Следует отметить, что у пациентов на поздних стадиях ХБП, когда и проводят терапию препаратами железа внутривенно, гипофосфатемия возникает реже и, как правило, протекает бессимптомно. Появление клинических последствий гипофосфатемии наблюдается при снижении уровня фосфатов < 0,3 ммоль/л в тех случаях, когда затрагиваются внутриклеточные запасы фосфора [69, 70]. Проявлениями гипофосфатемии могут быть изменения психического статуса, неврологическая нестабильность (судороги и очаговые неврологические симптомы, такие как онемение или ослабление рефлексов), нарушения со стороны сердечной деятельности (сердечная недостаточность, мышечная боль и мышечная слабость) [71]. При длительной терапии внутривенно препаратами железа описаны такие осложнения, как остеомалация и патологические переломы [72]. В ряде исследований отмечается, что бН-синдром более часто встречается при терапии ЖКМ [73]. Чтобы выявить реальную частоту развития бН-синдрома при терапии ЖКМ, в 2018 г. были внимательно проанализированы 45 интервенционных клинических исследований, проведенных во всем мире компанией Vifor Pharma и ее партнерами по развитию. Суммарное число

пациентов, включенных в эти исследования, составило 8245. Из числа участников с нормальным исходным уровнем фосфатов сыворотки, получавших ЖКМ, у 20,3% они достигли значений в диапазоне от 0,65 до < 0,80 ммоль/л, у 26,4% – от 0,3 до < 0,65 ммоль/л и только у 0,7% пациентов показатели достигли уровня < 0,3 ммоль/л в любой точке исследования. Как правило, влияние на уровень фосфора в сыворотке крови начиналось в первую неделю лечения, достигало максимальной силы через две недели и постепенно уменьшалось в течение следующих недель. Однако частота случаев возникновения НЯ в виде гипофосфатемии в результате лечения составила всего 2,2% и ни в одном случае НЯ не было расценено как серьезное [74]. Для сравнения: в Австралийском публичном экспертном отчете указано, что во всех проанализированных исследованиях в общей сложности у 16% пациентов, получавших ЖГОИМ (торговое наименование – Монофер), наблюдалось снижение от нормальных или низких значений фосфата на исходном этапе до уровней ниже нижнего предела нормы при любом последующем визите. Соответствующие цифры для участников, получавших лечение по поводу ЖДА, составили 23%, а по поводу аортокоронарного шунтирования – 47% [75].

В то же время следует учитывать, что гипофосфатемии могут провоцировать или усугублять состояния, которые нередко осложняют течение уремии у пациентов с ХБП: несбалансированное питание, наличие в настоящее время или в анамнезе симптомов кишечной мальабсорбции, прием антацидов в анамнезе, парентеральное питание, дефицит витамина D, прием лекарств, включая длительный прием глюкокортикоидов, бисфосфонатов, цисплатина или памидроната, текущее лечение диабетического кетоацидоза [76–78]. Необходимо индивидуально решать вопрос о внутривенном введении препаратов железа, соотносясь с дополнительными факторами риска гипофосфатемии у конкретного пациента.

Поскольку в большинстве случаев гипофосфатемия протекает бессимптомно, специальное лечение по этому поводу требуется редко. У симптоматических пациентов и у пациентов с подозрением на дефицит фосфатов показана заместительная терапия фосфатами. Наиболее безопасно восполнять дефицит фосфатов пероральным путем с использованием обезжиренного молока, таблеток фосфата натрия или таблеток фосфата калия. Внутривенный путь восполнения дефицита фосфатов следует рассматривать только у пациентов с тяжелой и симптоматической гипофосфатемией, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не достигнет значений выше 0,3 ммоль/л [79].

Анафилактические реакции и другие нежелательные явления Проведенное ретроспективное исследование на основе данных регистра Medicare за 2013–2018 гг., касающихся анафилактических реакций, возникших в течение одного дня после внутривенного введения препаратов железа, продемонстрировало следующую частоту анафилактических реакций на 100 тыс. первых внутривенных введений: 9,8 для декстрана железа; 4,0 для ферумокситола; 1,5 для железа глюконата; 1,2 для сахарата железа и 0,8 для ЖКМ. Анафилактические реакции с необходимостью го-

спитализации отмечены только у пациентов, леченных декстраном железа и ферумокситолом [80].

В уже упоминавшемся исследовании фазы II эффективности и безопасности ЖКМ у пациентов на программном гемодиализе [55] всего было зарегистрировано 193 НЯ у 89 из 163 (54,6%) пациентов. Тяжелые НЯ возникли у 12 (7,4%) из 163 пациентов, двое пациентов умерли; ни один из случаев смерти не был связан с исследуемым препаратом. Только 5 (3,1%) из 163 пациентов прекратили прием исследуемого препарата по причине НЯ.

В исследовании S. Vikrant и соавт. [57] при одномоментном введении 1000 мг ЖКМ ни у одного из 450 пациентов не было тяжелых НЯ, а НЯ легкой и средней степени тяжести включали в себя артериальную гипертензию (0,2%), плохое самочувствие (0,6%), головную боль и боль в теле (0,6% в каждом случае), реакции в месте введения (0,8%). Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени безопасности больших доз ЖКМ.

Заключение

Дефицит железа – широко распространенное явление как в общей популяции, так и у пациентов с неинфекционными хроническими заболеваниями, в том числе ХБП. Как абсолютный, так и функциональный ЖД приводит

к нарушению многих метаболических и физиологических процессов на уровне клетки и на уровне органов и систем. Терапия ЖД необходима независимо от наличия или отсутствия анемии. Особенно критична ликвидация ЖД у пациентов с ССЗ, ХБП и при их сочетании. Благодаря 70-летней истории терапия препаратами железа внутривенно постоянно совершенствуется и становится более эффективной и безопасной. Препараты железа для внутривенного введения последнего поколения, в том числе и ЖКМ, представляют собой высокостабильные комплексы, гарантирующие отсутствие лабильного (свободного) ионизированного железа в кровотоке после введения препарата, которое является ответственным за оксидативный стресс и токсические эффекты. В многочисленных РКИ доказаны эффективность и безопасность ЖКМ в терапии ЖД, ЖДА и анемии воспаления у пациентов с ХБП различных стадий, ХСН (в том числе СНнФВ), его преимущество по сравнению с другими внутривенными препаратами железа. Основные опасения, связанные с развитием гипофосфатемии, имеют объективные причины, но не должны преувеличиваться. Во избежание подобных НЯ требуется внимательный индивидуальный подход при внутривенном назначении препаратов железа последнего поколения. 🌐

Литература

1. Turawa E., Awotiwon O., Dhansay M.A., et al. Prevalence of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia in women of reproductive age and children under 5 years of age in South Africa (1997–2021): a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (23): 12799.
2. Wood R.J., Ronnenberg A. Iron. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 248–270.
3. Petry N., Olofin I., Hurrell R.F., et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. *Nutrients*. 2016; 8 (11): E693.
4. Kortman G.A.N., Reijnders D., Swinkels D.W. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial. Int.* 2017; 21 (1): S28–S36.
5. Abbaspour N., Hurrell R., Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J. Res. Med. Sci.* 2014; 19: 164–174.
6. Kiss J.E., Birch R.J., Steele W.R., et al. Quantification of body iron and iron absorption in the REDS-II donor iron status evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2017; 57: 1656–1664.
7. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017; 168: 344–361.
8. Janbek J., Sarki M., Specht I.O., et al. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73 (12): 1561–1578.
9. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1986–1995.
10. Yang J., Li Q., Feng Y., Zeng Y. Iron deficiency and iron deficiency anemia: potential risk factors in bone loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 6891.
11. Lieu P.T., Heiskala M., Peterson P.A., Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2001; 2: 1–87.
12. Finberg K.E. Unraveling mechanisms regulating systematic iron homeostasis. *Am. Soc. Hematol.* 2011; 1: 532–537.
13. Billesbølle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C., et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>.
14. De Domenico I., Ward D.M., Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the detail. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1755–1758.
15. Zhang D.L., Ghosh M.C., Ollivierre H., et al. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*. 2018; 132: 2078–2087.
16. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387: 907–916.
17. Pasricha S.-R., Tye-Din J., Muckenthaler V.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 233–248.
18. Rohner F., Namaste S.M., Larson L.M., et al. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl 1): 372–382.
19. Kulik-Rechberger B., Dubel M. Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation – an overview. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2024; 31 (1): 151–157.
20. Medeiros D.M., Stoecker B., Plattner A., et al. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. *J. Nutr.* 2004; 134: 3061–3067.
21. Parelman M., Stoecker B., Baker A., Medeiros D. Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 378–386.

22. Lobo A.R., Gaievski E.H.S., Colli C. Hemoglobin regeneration efficiency in anemic rats: effects on bone mineral composition and biomechanical properties. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 143: 403–411.
23. Toxqui L., Perez-Granados A.M., Blanco-Rojo R., et al. Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodelling in young Spanish women. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 441–448.
24. Lee K.S., Jang J.S., Lee D.R., et al. Serum ferritin levels are positively associated with bone mineral density in elderly Korean men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J. Bone Miner. Metab.* 2014; 32: 683–690.
25. Baaten C., Schröer J.R., Floege J., et al. Platelet abnormalities in CKD and their implications for antiplatelet therapy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022; 17: 155–170.
26. Liang C.C., Wang S.M., Kuo H.L., et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1354–1359.
27. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1631–1634.
28. Van Swelm R.P.L., Wetzels J.F.M., Swinkels D.W. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16: 77–98.
29. Najar M.S., Mir M.M., Muzamil M. Prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease (stages 3–5) in comparison with age- and sex-matched controls: a study from Kashmir valley tertiary care center. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2017; 28: 538–544.
30. Abdalbary M., Sobh M., Elnagar S., et al. A. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos. Int.* 2022; 33: 2259–2274.
31. Shum L.C., White N.S., Mills B.N., et al. Energy metabolism in mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation. *Stem. Cells. Dev.* 2016; 25: 114–122.
32. Balogh E., Paragh G., Jeney V. Influence of iron on bone homeostasis. *Pharmaceutics.* 2018; 11: 107.
33. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016; 18: 891–975.
34. Naito Y., Tsujino T., Fujimori Y., et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in dahl salt-sensitive heart failure rats. *J. Hypertens.* 2011; 29: 741–748.
35. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W., et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur. J. Heart. Fail.* 2019; 21: 965–973.
36. Bekfani T., Pellicori P., Morris D., et al. Iron deficiency reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin. Res. Cardiol.* 2019; 108: 203–211.
37. Sindone A.P., Haikerwal D., Audehm R.G., et al. Clinical characteristics of people with heart failure in Australian general practice: results from a retrospective cohort study. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 4497–4505.
38. Masini G., Graham F.J., Pellicori P., et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 79: 341–351.
39. Pezel T., Audureau E., Mansourati J., et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure: oFICSel study by the French heart failure working group. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 1509–1521.
40. Chobuo M.D., Rahman E., Gayam V., et al. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017–2018. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2021; 11: 124–127.
41. Fitzsimons S., Yeo T.J., Ling L.H., et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 4572–4583.
42. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am. Heart J.* 2013; 165: 575–582.
43. Cohen-Solal A., Philip J.L., Picard F., et al. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 874–884.
44. Becher P.M., Schrage B., Benson L., et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish heart failure registry. *Eur. J. Heart. Fail.* 2021; 23: 1844–1854.
45. Yeo T.J., Yeo P.S., Ching-Chiew Wong R., et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur. J. Heart. Fail.* 2014; 16: 1125–1132.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Chapter 2: use of iron to treat anemia in CKD. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 292–298.
47. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP469/#image_suku52.
48. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1970; 100: 301–303.
49. Babitt J.L., Eisenga M.F., Haase V.H., et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021; 99 (6): 1280–1295.
50. Mafra D., Borges N.A., Lindholm B., et al. Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease. *Nature Reviews / Nephrology.* <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00345-8>.
51. Chertow G.M., Block G.A., Neylan J.F., et al. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0188712.
52. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. Государственный регистр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e2d10c3-34aa-495c-9cd8-880a3a7ee4f0
53. Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (11): 2075–2084.
54. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A., et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (4): 833–842.

55. Covic A., Mircescu A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multicentre, open-label, clinical study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (8): 2722–2730.
56. Hofman J.M.G., Eisenga M.F., Diepenbroek A., et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 1–8.
57. Vikrant S., Parashar A. The safety and efficacy of high dose ferric carboxymaltose in patients with chronic kidney disease: a single center study. *Ind. J. Nephrol.* 2015; 25 (4): 213–221.
58. González-Costello J., Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12 (11): 1159–1162.
59. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin Colet J., et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart. J.* 2015; 36 (11): 657–668.
60. Von Haehling S., Ebner N., Evertz R., et al. Iron deficiency in heart failure 45 with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart. J.* 2015; 36: 657–668.
61. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Suchocki T., et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016; 18: 786–795.
62. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart. Fail.* 2018; 20: 125–133.
63. Ponikowski P., Mentz R.J., Hernandez A.F., et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2023; 44: 5077–5091.
64. Chung B., Wang Y., Thiel M., et al. Pre-emptive iron supplementation prevents myocardial iron deficiency and attenuates adverse remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2023; 119 (10): 1969–1980.
65. Kassianides X., Bhandari S. Patient reported outcome measures and cardiovascular outcomes following high dose modern intravenous iron in non-dialysis dependent chronic kidney disease: secondary analysis of ExplorIRON-CKD. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 18401.
66. Macdougall I.C., Ponikowski P., Stack A.G., et al. Ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with hospitalized heart failure and reduced kidney function. *CJASN.* 2023; 18: 1124–1134.
67. Aksan A., Zepp F., Anand S., Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 181: 3781–3793.
68. Kassianides X., Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context.* 2021; 10: 2020-11-3.
69. Edmonston D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16 (1): 7–19.
70. Pappoe L.S., Singh A.K. Hypophosphatemia. *Decision Making in Medicine*, 3rd Edition 2010; 392–393.
71. Gaasbeek A., Meinders A.E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am. J. Med.* 2005; 118 (10): 1094–1101.
72. Zoller H., Schaefer B., Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017; 26 (4): 266–275.
73. Wolf M., Rubin J., Achebe M., et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia two randomized clinical trials. *JAMA.* 2020; 323: 432–443.
74. Rosano G., Schiefke I., Göhring U.-M., et al. A pooled analysis of serum phosphate measurements and potential hypophosphatemia events in 45 interventional trials with ferric carboxymaltose. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3587.
75. The Therapeutic Goods Administration (TGA), Australia 2018. Australian Public Assessment Report for Ferric derisomaltose. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ferric_derisomaltose-181105.pdf. Accessed 19 March 2019.
76. Amanzadeh J., Reilly R.F. Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2 (3): 136–148.
77. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010; 103 (7): 449–459.
78. Manghat P., Sodi R., Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann. Clin. Biochem.* 2014; 51: 631–656.
79. Hypophosphatemia – Endocrine and Metabolic Disorders – Merck Manuals Professional Edition". Merck Manuals Professional Edition. Merck Sharp & Dohme Corp. Retrieved 19 March 2019.
80. Dave C.V., Brittenham G.M., Carson J.L., Setoguchi S. Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2022; 175 (5): 656–664.

Iron Deficiency in CKD: Variety of Consequences and Correction Algorithm

N.A. Mikhailova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Natalia A. Mikhailova, natmikhailova@mail.ru

There is discussion of the driver of iron deficiency (ID) and its clinical consequences in the general population and in patients with chronic kidney disease in this article. Particular attention is paid to the effect of ID on bone metabolism and the cardiovascular system. The most complete set of hematologic and biochemical markers of ID and differential diagnostic parameters of functional and absolute ID, iron deficiency anemia and anemia of chronic inflammation are presented. The general guidelines of ID correction and data on the effectiveness and safety of the modern intravenous iron complex – ferric carboxymaltose (Ferinject®) – are reviewed.

Keywords: *chronic kidney disease, iron deficiency, iron deficiency anemia, anemia of inflammation, ferric carboxymaltose*



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**

Карбоксимальтозная оболочка



Многоядерное железное ядро

1 Быстрый гематологический ответ¹⁻⁴

2 Благоприятный профиль переносимости и безопасности^{1, 2, 4-6}

3 Убедительная доказательная база⁷⁻³⁵

4 Широкий мировой опыт применения³⁶

5 Простой и удобный режим дозирования⁴

1. Funk F, et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-40. 6. Toblli J.E. et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354-60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436-2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374-1383. 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192. 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269-277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846-853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-1616. 15. Qunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-2084. 19. Ikuta K., et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. 20. Van Wyck DB et al. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267-278. 21. Breyman C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443-453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1-7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. reymann C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906-913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47-54. 31. Geisser P and Banké-Bochita J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362-372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306-315. 35. Boomershine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5:271-281. 36. Vifor Data on File. October 2023.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛРС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: Лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы; диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. Лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: Повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); дети в возрасте от 1 до 13 лет с хроническим заболеванием почек, требующим проведения гемодиализа; детский возраст до 1 года. С осторожностью: Препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на чье имя выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускющий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., 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) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru *Полная информация содержится в инструкции по применению. Дата утверждения краткой инструкции: 23 апреля 2024 г.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

Обучение упражнениям мышц таза при недержании мочи после радикальной простатэктомии

Ю.Л. Демидко, д.м.н.

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Для цитирования: Демидко Ю.Л. Обучение упражнениям мышц таза при недержании мочи после радикальной простатэктомии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (21): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-21-38-42

Недержание мочи после простатэктомии остается первым неблагоприятным осложнением независимо от вида операции (открытая, лапароскопическая, робот-ассистированная). Отсутствуют единые критерии оценки частоты и степени недержания мочи. Тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи относится к первой линии недержания мочи после радикальной простатэктомии. Биологическая обратная связь – это возможность наглядно показать пациенту эффективность его усилий.

Ключевые слова: простатэктомия, недержание мочи, тренировка мышц таза, биологическая обратная связь

Радикальная простатэктомия – основной метод лечения больных локализованным раком простаты. Главное осложнение этой операции – недержание мочи [1]. Частота недержания мочи после радикальной простатэктомии, по данным литературы, составляет от 0,8 до 87% [2–9]. Этот диапазон данных можно объяснить качеством предоставляемой информации и недостаточно разработанными критериями понятия «недержание» [10, 11]. Вопросы стандартизации и определения критериев удержания остаются актуальными до настоящего времени [12].

В большинстве случаев симптомы недержания уменьшаются в течение года после операции. Потеря мочи сохраняется менее чем у 5% пациентов. У мужчин в возрасте до 50 лет значимо лучше восстанавливается функция удержания, чем у пациентов старше 70 лет [13].

Предположительно, риск недержания после радикальной простатэктомии зависит от множества факторов: способности удерживать мочу до опе-

рации, техники выполнения операции, опыта хирурга, особенностей течения послеоперационного периода [14, 15].

Развитие представлений об анатомии таза у мужчин позволило усовершенствовать технику операции и, соответственно, уменьшить риск недержания в послеоперационном периоде [15–17]. Сохранение сосудисто-нервных пучков способствовало значимому снижению частоты недержания после операции [18, 19].

Причина недержания мочи после радикальной простатэктомии до сих пор недостаточно понятна. Большое значение придают послеоперационной дисфункции мочевого пузыря и его шейки, а также интраоперационной травме нервов и сфинктеров [20, 21].

Частота послеоперационной детрузорной гиперактивности варьирует очень широко – от 2 до 77%. Продолжительность нарушений составляет около года [11, 22, 23]. Данное состояние, как и повреждение уретрального сфинктера, может

быть результатом не столько непосредственного повреждения мышцы, сколько нарушения иннервации [24]. Этот фактор может быть причиной слабости сфинктера [25, 26]. Еще одной важной причиной недержания мочи является уменьшение функциональной длины уретры [27]. Минимальная функциональная длина мочеиспускательного канала у мужчин составляет 28 мм [3]. Различные авторы находили недостаточную компрессию функциональной зоны уретры [22, 28]. В дополнение к этому сохранение шейки мочевого пузыря позволило снизить уровень раннего недержания, однако в отдаленном времени результаты у больных с сохраненной и несохраненной шейкой мочевого пузыря почти одинаковые [29–32]. Сохранение лобково-простатических связок не влияет значимо на степень удержания мочи [22, 33–35]. Существует предположение, что простатэктомия с сохранением семенных пузырьков может снизить уровень недержания и эректильной дисфункции, однако это предположение нуждается в дополнительной оценке отдаленных результатов [36]. Имеются указания, что восстановление задней части поперечнополосатого сфинктера может снизить частоту недержания после простатэктомии [37, 38]. Тем не менее работы, посвященные этому вопросу, имеют невысокий уровень доказательности, за исключением немногих контролируемых исследований. Таким образом, трудно дать обоснованную рекомендацию относительно преимуществ различных методов простатэктомии [39]. К факторам, влияющим на возникновение недержания, относят отбор пациентов, особенности оперативной техники и уточнение критериев недержания [40]. Роль уродинамических методов исследования в понимании патогенеза недержания мочи после простатэктомии нуждается в уточнении [41].

Анализ литературы, посвященной лечению недержания мочи с применением лечебной физкультуры, показывает, что у данной категории пациентов наблюдаются слабость мышц тазового дна и снижение перинеального рефлекса, то есть способности к рефлекторному сокращению *m. levator ani* в ответ на любое повышение внутрибрюшного давления [42]. Для лечения недержания мочи у пациентов после радикальной простатэктомии применяются такие методы, как фармакотерапия, тренировка мышц таза, электрическая стимуляция, экстракорпоральная магнитотерапия. Удельный вес публикаций, посвященных тренировке мышц таза, больше всего по сравнению с другими методами лечения [1]. Основным методом тренировки – это система упражнений для мышц тазового дна, разработанная А. Кегелем (1949), которая направлена на повышение их тонуса и развитие сильного рефлекторного сокращения в ответ на внезапное повышение внутрибрюшного давления.

Тренировка мышц тазового дна относится к первой линии лечения недержания мочи после простатэктомии.

Возможность получения пациентом информации о физиологических показателях во время тренировки позволяет повысить эффективность занятий.

Метод медицинской реабилитации, при котором человеку с помощью электронных приборов мгновенно и непрерывно предоставляется информация о физиологических показателях деятельности его внутренних органов посредством световых или звуковых сигналов, называется *биологической обратной связью*. Биологическая обратная связь позволяет пациенту «увидеть» сокращения мышц, почувствовать необходимое усилие, а впоследствии запомнить методику тренировок. Таким образом, обучение с применением биологической обратной связи кардинально отличается от вербальных и письменных инструкций.

В процессе анализа эффективности консервативного лечения недержания после простатэктомии обнаружено несколько проблем. Существующие описания не рандомизированы и неконтролируемы. Существует недостаток стандартизованных методик лечения. Содержание терминов «недержание» и «удержание» трактуется в исследованиях по-разному. Затруднен подсчет количества удачных случаев лечения, изучаемые группы пациентов очень неоднородны.

В большинстве исследований тренировка мышц тазового дна производилась без обратной связи, таким образом, не было возможности контроля правильности мышечного упражнения. Эффективность такого лечения прямо зависит от терпения пациента и его мотивации [43, 44].

Возможность получения пациентом информации о физиологических показателях во время тренировки позволяет повысить эффективность занятий. Метод медицинской реабилитации, при котором человеку с помощью электронных приборов мгновенно и непрерывно предоставляется информация о физиологических показателях деятельности его внутренних органов посредством световых или звуковых сигналов, называется *биологической обратной связью*. Биологическая обратная связь позволяет пациенту «увидеть» сокращения мышц, почувствовать необходимое усилие, а впоследствии запомнить методику тренировок. Таким образом, обучение с применением биологической обратной связи кардинально отличается от вербальных и письменных инструкций.

Некоторыми исследователями предложена предоперационная тренировка мышц тазового дна. Показана лучшая функция удержания у пациентов, которые перед операцией были обучены и проводили тренировки мышц таза под контролем биологической обратной

связи [45, 46]. В другом исследовании показано отсутствие различий по частоте недержания между группой пациентов, которые проводили тренировку мышц тазового дна перед операцией, и теми, кто приступил к тренировкам в послеоперационном периоде [47]. Отмечено значимо более раннее восстановление функции удержания у пациентов, занимающихся тренировкой мышц тазового дна, по сравнению с пациентами, которые такой тренировкой не занимались [48]. Через год значимой разницы между группами больных не отмечено. Кохрановский анализ не показал значимой разницы между эффективностью тренировок с применением биологической обратной связи и без нее [48–50].

В обзоре 11 исследований, охвативших 1028 мужчин, которые выполняли тренировку мышц тазового дна с целью лечения недержания, возникшего после простатэктомии, показано, что функция удержания мочи у пациентов, выполнявших тренировку мышц тазового дна с биологической обратной связью и без таковой, была лучше, чем у пациентов, которые не выполняли тренировок [46].

Способность сознательно управлять мышцами тазового дна и тренировать их позволяет не только увеличивать замыкательную способность сфинктерных механизмов, но и подавлять произвольные сокращения детрузора. Природа этого явления не вполне ясна. Возможно, сокращение поперечнополосатого сфинктера не только механически препятствует вытеканию мочи, но и одновременно рефлекторно тормозит сокращения детрузора, причем это касается как произвольного, так и вызванного электростимуляцией напряжения сфинктера. Другое объяснение заключается в том, что перемещение мочи из мочевого пузыря в уретру является триггером (пусковым механизмом), запускающим сокращение детрузора. Укрепление мышц тазового дна предупреждает такое преждевременное перемещение мочи в мочеиспускательный канал [51, 52].

Для объективной оценки жалоб применяют опросник ICIQ-SF, рекомендованный Европейской ассоциацией урологов. По объему он небольшой и включает простые и доступные для пациентов вопросы [53].

Для объективизации данных рекомендовано применение дневника мочеиспусканий и теста с прокладкой [54, 55]. С учетом выраженности симптомов, по данным опросника, заполнение дневника мочеиспусканий и применение теста с прокладкой для пациентов были затруднительными. В последующем эти данные могут быть критерием эффективности лечения недержания.

Тренировка мышц тазового дна с применением биологической обратной связи включает несколько обязательных этапов лечения [42]:

- 1) информирование пациента о применяемой методике лечения;
- 2) идентификация пациентом специфических мышц тазового дна;
- 3) укрепление мышц тазового дна;
- 4) выработка перинеального рефлекса.

Всем пациентам подробно и доступно объясняют причины недержания мочи после операции, затем можно обучать больных идентифицировать мышцы тазового дна. С этой целью применяют двухканальный электромиограф, индивидуальные наклеиваемые на промежность по бокам от средней линии и на переднюю брюшную стенку. Суммарная электромиограмма от мышц таза и прямых мышц живота выводится на экран монитора и доступна пациенту. Во время упражнения пациент обучается изолированно управлять мышцами промежности, в то время как мышцы-антагонисты (прямая мышца живота) принимают минимальное участие в сокращении. Существует публикация, посвященная уточнению влияния мышц живота и диафрагмы на мышцы таза. В ней отмечена функциональная связь мышц диафрагмы в процессе тренировки с результатом лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии [56].

После освоения пациентом данной методики очередные занятия направлены на укрепление мышц тазового дна и выработку перинеального рефлекса. Периодичность занятий подбирается индивидуально.

Длительность лечения обусловлена способностью усвоить навык изолированного сокращения мышц промежности, возрастными особенностями состояния поперечнополосатой мускулатуры промежности. Немаловажную роль играют исходная выраженность симптомов и мотивация больного к данному виду лечения.

Залогом успеха тренировки мышц таза служит понимание принципов удержания и патофизиологии недержания, характерных для мужчин [57]. Тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи является эффективным методом лечения различных типов недержания мочи [58, 42]. Отсутствие показаний и побочных реакций ставит этот метод в первую линию лечения недержания мочи после простатэктомии.

Таким образом, в настоящее время, независимо от вида простатэктомии, недержание мочи после операции остается важнейшей проблемой. Несмотря на временный характер и тенденцию к уменьшению симптомов недержания, это состояние существенно снижает качество жизни пациента. Причины недержания и механизмы восстановления замыкательного аппарата остаются предметом изучения. Тренировка мышц таза относится к первой линии лечения. Это эффективный и безопасный метод, который может быть предложен пациентам с недержанием после простатэктомии. Предоставление пациенту дополнительного канала информации – биологической обратной связи во время обучения упражнениям позволяет существенно повысить эффективность обучения и достичь скорейшего эффекта. Однако механизм эффекта тренировки мышц таза, в том числе под контролем биологической обратной связи, также остается предметом исследования. 🌐

Литература

1. Canning A., Raison N., Aydin A., et al. A systematic review of treatment options for post-prostatectomy incontinence. *World J. Urol.* 2022; 40 (11): 2617–2626.
2. Godtman R.A., Persson E., Bergengren O., et al. Surgeon volume and patient-reported urinary incontinence after radical prostatectomy. Population-based register study in Sweden. *Scand. J. Urol.* 2022; 56 (5–6): 343–350.
3. Rudy D.C., Woodside J.R., Crawford E.D. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *J. Urol.* 1984; 132: 708–712.
4. Augustin H., Pummer K., Daghofer F., et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol.* 2002; 42: 112–117.
5. Прести Дж. Опухоли предстательной железы. Под ред. Э. Танаго и Дж. Маканича. Урология по Дональду Смигу. М.: Практика, 2005.
6. Burkhard F.C., Kessler T.M., Fleischmann A. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy – does it have an impact on urinary continence? *J. Urol.* 2006; 176: 189–195.
7. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
8. Безруков Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местнораспространенном раке простаты: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008.
9. Оха У.К., Логью Дж. Рак простаты. М.: Рид Элсивер, 2009.
10. Wei J.T., Montie J.E. Comparison of patients' and physicians' rating of urinary incontinence following radical prostatectomy. *Semin. Urol. Oncol.* 2000; 18: 76–80.
11. Hammerer P., Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 1997; 157: 233–236.
12. Neto A.W., Capibaribe D.M., Dal Col L.S.B., et al. Incontinence after laparoscopic radical prostatectomy: a reverse systematic review. *Int. Braz. J. Urol.* 2022; 48 (3): 389–396.
13. Kundu S.D., Roehl K.A., Eggener S.E., et al. Potency, continence, and complications in 3477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J. Urol.* 2004; 172: 2227–2231.
14. Catalona W.J., Carvalhal G.F., Mager D.E., et al. Potency, continence, and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J. Urol.* 1999; 162: 433–438.
15. Eastham J.A., Kattan M.W., Rogers E., et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J. Urol.* 1996; 156: 1707–1713.
16. Wei J.T., Dunn R.L., Marcovich R., et al. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J. Urol.* 2000; 164: 744–748.
17. Van der Horst C., Naumann C.M., Al-Najaar A., et al. Etiology and pathophysiology of male stress incontinence. *Urologe.* 2007; 46: 233–239.
18. O'Donnell P.D., Finan B.F. Continence following nervesparing radical prostatectomy. *J. Urol.* 1989; 142: 1227–1228.
19. Nelson C.P., Montie J.E., McGuire E.J., et al. Intraoperative nerve stimulation with measurement of urethral sphincter pressure changes during radical retropubic prostatectomy: a feasibility study. *J. Urol.* 2003; 169: 2225–2228.
20. Foote J., Yun S., Leach G.E. Post-prostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol. Clin. North. Am.* 1991; 18: 229–241.
21. Khan Z., Mieza M., Starer P., Singh V.K. Post-prostatectomy incontinence. A urodynamic and fluoroscopic point of view. *Urology.* 1991; 38: 483–488.
22. Kleinbans B., Gerharz E., Melekos M., et al. Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol.* 1999; 35: 217–222.
23. Porena M., Mearini E., Mearini L., et al. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur. Urol.* 2007; 52: 38–45.
24. Carlson K.V., Nitti V.W. Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy. *Urol. Clin. North. Am.* 2001; 28: 595–612.
25. Groutz A., Blaivas J.G., Chaikin D.C., et al. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *J. Urol.* 2000; 163: 1767–1770.
26. Noguchi M., Shimada A., Nakashima O., et al. Urodynamic evaluation of a suspension technique for rapid recovery of continence after radical retropubic prostatectomy. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 373–378.
27. Ravery V. How to preserve continence after radical prostatectomy. *Eur. Urol. Suppl.* 2005; 4 (4): 8–11.
28. Hellstrom P., Lukkariinen O., Kontturi M. Urodynamics in radical retropubic prostatectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1989; 23: 21–24.
29. Licht M.R., Klein E.A., Levin H. Impact of bladderneck preservation during radical prostatectomy on continence and cancer control. *Urology.* 1994; 44: 883–887.
30. Wille S., Varga Z., von Knobloch R., Hofmann R. Intussusception of bladder neck improves early continence after radical prostatectomy: results of a prospective trial. *Urology.* 2005; 65: 524–527.
31. Poon M., Ruckle H., Bamshad B.R., et al. Radical retropubic prostatectomy: bladder-neck preservation versus reconstruction. *J. Urol.* 2000; 163: 194–198.
32. Brasa K.G., Petsch M., Lim A. Bladder neck preservation following radical prostatectomy: continence and margins. *Eur. Urol.* 1995; 28: 202–208.
33. Jarow J.P. Puboprostatic ligament sparing radical retropubic prostatectomy. *Semin. Urol. Oncol.* 2000; 18: 28–32.

34. Myers R.P. Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. *Urol. Clin. North. Am.* 1991; 18: 211–227.
35. Poore R.E., McCullough D.L., Jarow J.P. Puboprostatic ligament sparing improves urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 1998; 51: 67–72.
36. John H., Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology.* 2000; 55: 820–824.
37. Rocco F., Carmignani L., Acquati P., et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 2006; 175: 2201–2206.
38. Rocco B., Gregori A., Stener S., et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2007; 51: 996–1003.
39. Cambio A.J., Evans C.P. Minimising postoperative incontinence following radical prostatectomy: considerations and evidence. *Eur. Urol.* 2006; 50: 903–913.
40. Loughlin K.R., Prasad M.M. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J. Urol.* 2010; 183 (3): 871–877.
41. Arcila-Ruiz M., Brucker B.M. The Role of urodynamics in post-prostatectomy incontinence. *Curr. Urol. Rep.* 2018; 19 (3): 21.
42. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Метод биологической обратной связи в лечении недержания мочи. *Урология.* 1999; 5: 44–47.
43. Hunter K.F., Moore K.N., Cody D.J., Glazener C.M. Conservative management for post-prostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; CD001843.
44. Nahon I., Dorey G., Waddington G., Adams R. Systematic review of the treatment of post-prostatectomy incontinence. *Urol. Nurs.* 2006; 26: 461–475.
45. Milios J.E., Ackland T.R., Green D.J. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence. *BMC Urol.* 2019; 19 (1): 116.
46. MacDonald R., Fink H.A., Huckabay C. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int.* 2007; 100: 76–81.
47. Bales G.T., Gerber G.S., Minor T.X., et al. Effect of preoperative biofeedback/pelvic floor training on continence in men undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 56: 627–630.
48. Filocamo M.T., Li Marzi V., Del Popolo G., et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for postprostatectomy incontinence. *Eur. Urol.* 2005; 48: 734–738.
49. Floratos D.L., Sonke G.S., Rapidou C.A., et al. Biofeedback versus verbal feedback as learning tools for pelvic muscle exercises in the early management of urinary incontinence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2002; 89: 714–719.
50. Van Kampen M., De Weerd W., Van Poppel H., et al. Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 355: 98–102.
51. Крупин В.Н., Белова А.Н. *Нейроурология: руководство для врачей.* М., 2005.
52. Bulmer P., Abrams P. The unstable detrusor. *Urol. Int.* 2004; 72 (1): 1–12.
53. Seckiner I., Yesilli C., Mungan N.A., et al. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol. Urodyn.* 2007; 26: 492–494.
54. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 116–126.
55. Abdel-Fattah M., Barrington J.W., Youssef M. The standard 1-hour pad test: does it have any value in clinical practice? *Eur. Urol.* 2004; 46: 377–380.
56. Zachovajeviene B., Siupsinskas L., Zachovajevs P., et al. Effect of diaphragm and abdominal muscle training on pelvic floor strength and endurance: results of a prospective randomized trial. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 19192.
57. Hodges P.W., Stafford R.E., Hall L., et al. Reconsideration of pelvic floor muscle training to prevent and treat incontinence after radical prostatectomy. *Urol. Oncol.* 2020; 38 (5): 354–371.
58. Strączyńska A., Weber-Rajek M., Strojek K., et al. The impact of pelvic floor muscle training on urinary incontinence in men after radical prostatectomy (rp) – a systematic review. *Clin. Interv. Aging.* 2019; 12 (14): 1997–2005.

Training in Pelvic Muscle Exercises for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy

Yu.L. Demidko, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuri L. Demidko, demidko1@mail.ru

Urinary incontinence after prostatectomy remains the first adverse complication regardless of the type of surgery (open, laparoscopic, robot-assisted). There are no uniform criteria for assessing the frequency and degree of urinary incontinence. Training the pelvic floor muscles under the control of biofeedback refers to the first line of urinary incontinence after radical prostatectomy. Biofeedback is an opportunity to show the patient visually the effectiveness of his efforts.

Keywords: prostatectomy, urinary incontinence, pelvic muscle training, biofeedback

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

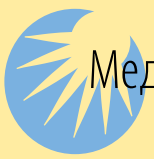
Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Репродуктивное здоровье мужчин в фокусе современной урологии

20 июня 2024 г. в рамках VI Невского урологического форума состоялась сессия «Репродуктивная урология», посвященная репродуктивному здоровью мужчин. На сессии были затронуты актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения наиболее значимых нарушений мужской репродуктивной функции, представлены последние достижения в репродуктивной урологии.

Репродуктивное здоровье мужской популяции снижается, что сказывается на росте числа бездетных пар. По данным, представленным в докладе профессора кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова), д.м.н. И.А. КОРНЕЕВА, в России около 15% браков являются бездетными. Всего несколько десятилетий назад в мире причину отсутствия детей в семье обычно связывали с женским репродуктивным нездоровьем, но сегодня именно мужское бесплодие почти в половине случаев считается причиной бездетности. Не случайно результаты исследований демонстрируют резкое снижение у мужчин показателей эякулята за последние 50 лет. В связи с этим новая парадигма борьбы с бесплодием должна основываться на профилактической медицине. В России с 2024 г. в программу диспансеризации включен скрининг репродуктивного здоровья мужчин и женщин в возрасте от 18 до 49 лет. Для мужчин диспансеризация по оценке репродуктивного здоровья включает два этапа: первый – осмотр урологом (или хирургом, прошедшим подготовку по вопросам репродуктивного

здоровья); второй (по результатам первого этапа) – оценка спермограммы, микроскопическое исследование микрофлоры или лабораторные исследования методом полимеразной цепной реакции, ультразвукового исследования предстательной железы и органов мошонки, повторный осмотр урологом (хирургом).

В клинических рекомендациях по лечению бесплодия (2024 г.) в основе алгоритма оценки и коррекции состояния репродуктивной функции у мужчин лежит этиопатогенетический подход, который предусматривает тщательный сбор анамнеза, проведение объективного обследования, лабораторную и инструментальную диагностику. Преодоление проблемы бесплодия должно осуществляться с учетом заключения гинеколога и возможностей применения внутриматочной инсеминации и вспомогательных репродуктивных технологий.

Рассмотрению рациональной терапии нарушений репродуктивной функции мужчин, которая должна быть представлена в новых клинических рекомендациях, было посвящено выступление профессора кафедры урологии и андрологии ФФМ и Клиники мужского здоровья и репродукции Московского государственного университета имени

М.В. Ломоносова (МГУ), ведущего научного сотрудника Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, д.м.н., профессора В.А. БОЖЕДОМОВА. «Мужское бесплодие – это симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма – эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную», – отметил профессор. Примерно треть случаев мужского бесплодия являются первичными (генетически детерминированными), а две трети случаев – вторичными, обусловленными имеющимися урологическими заболеваниями или факторами образа жизни. Даже при нормозооспермии в половине случаев имеются те или иные функциональные нарушения качества сперматозоидов, поэтому базовое исследование эякулята далеко не всегда отвечает на вопрос, способен такой мужчина иметь детей или нет. Более того, фрагментация ДНК, протаминация, оксидативный стресс – это еще и причины замерших беременностей, аномалий развития ребенка.

Профессор В.А. Божедомов представил результаты целого ряда современных обзоров и мета-анализов, позволяющих пересмотреть представление об эф-



VI Невский урологический форум

эффективности традиционных лечебных подходов. Например, операция по устранению варикоцеле обуславливает значимый эффект, позволяющий рассчитывать на беременность, лишь в половине случаев. Результаты собственных исследований демонстрируют достаточную эффективность антиоксидантной терапии, способствующей улучшению качества спермы при мужском бесплодии без оперативного лечения.

Установлено, что при необструктивной азооспермии (НОА), обусловленной гипогонадотропным гипогонадизмом, терапия гонадотропинами нормогонадотропных мужчин почти в два раза повышает шансы на беременность. Согласно метаанализу, при идиопатическом бесплодии более высокий уровень успеха отмечался у пациентов, получавших лечение по последовательной схеме введения сначала хорионического гонадотропина человека, затем через три месяца – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или наоборот.

По данным метаанализов, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (антиэстрогены) повышают продукцию эндогенных гонадотропинов благодаря снятию блокирующего влияния эстрадиола (E2) на продукцию гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамусом. Доказано, что ингибиторы ароматазы, особенно нестероидные летрозол и анастрозол, могут значительно ингибировать выработку E2 и его отрицательную обратную связь по оси «гипоталамус – гипофиз – гонады», что приводит к увеличению выработки тестостерона и ФСГ, а также к улучшению параметров спермы у бесплодных мужчин.

Как уже отмечалось, антиоксиданты, назначаемые мужчине, повышают шанс на беременность его партнерши. Однако при лечении нутриентами следует учитывать уровень оксидативного стресса. Установлено, что нутриенты-оксиданты не дают никакого эффек-

Примерно треть случаев мужского бесплодия являются первичными (генетически детерминированными), а две трети случаев – вторичными, обусловленными имеющимися урологическими заболеваниями или факторами образа жизни.

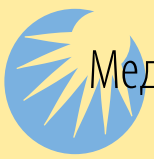
Даже при нормозооспермии в половине случаев имеются те или иные функциональные нарушения качества сперматозоидов, поэтому базовое исследование эякулята далеко не всегда отвечает на вопрос, способен такой мужчина иметь детей или нет. Более того, фрагментация ДНК, протаминация, оксидативный стресс – это еще и причины замерших беременностей, аномалий развития ребенка

та при отсутствии оксидативного стресса и эффективны при умеренном повышении продукции активных форм кислорода в нативном эякуляте.

Определение антиспермальных антител в эякуляте мужчин, обратившихся в центр репродуктивной медицины, стало темой выступления студента ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова О.Н. АЛЛАХВЕРДИЕВА. Согласно современным данным, антиспермальные антитела (АСАТ) могут выявляться у каждого пятого мужчины с бесплодием и у фертильных мужчин. Однако до настоящего времени нет единого мнения о границах нормальных значений этого показателя и о том, какой уровень АСАТ следует считать патологическим и легитимным для установления иммунологического бесплодия. В связи с этим было проведено исследование с целью изучить содержание АСАТ в эякуляте мужчин с неизвестной фертильностью, оценить взаимосвязь между уровнем АСАТ и показателями, полученными при базовом обследовании эякулята. Результаты исследования позволили сделать выводы о том, что наличие АСАТ в сперме являет-

ся очень часто встречающимся состоянием, которое можно рассматривать как вариант нормы, но у мужчин с высоким уровнем АСАТ ухудшаются такие количественные показатели эякулята, как концентрация и подвижность сперматозоидов.

Доклад с интригующим названием «Кому на Руси (и не только) зачать хорошо? Мужская поэма» был представлен директором департамента развития андрологии, руководителем отделения андрологии и урологии Центра репродуктивной медицины «Скайферт» к.м.н. Р.И. ОВЧИННИКОВЫМ. Докладчик, предложив использовать вместо термина «мужское бесплодие» более корректный термин «фертильная дисфункция», констатировал, что «зачать хорошо на Руси» способны те мужчины, у которых нет фертильной дисфункции. Это мужчины, ведущие здоровый образ жизни, у которых нет инфекций мочеполовой системы, у которых устранено варикоцеле, если для этого были показания, которые прошли стимуляцию сперматогенеза, если это было необходимо, а также использовали возможности регенеративной медицины



Залогом успешного лечения хронического простатита являются объективные эпидемиологические данные, точное определение болезни, ясное представление об этиопатогенезе, четкая классификация, проверенные диагностические мероприятия, а также утвержденные протоколы профилактики и лечения. К сожалению, для хронического простатита и простатического болевого синдрома столь необходимые условия успешного лечения в большинстве своем отсутствуют

и семенной плазмы в процессах оплодотворения.

С первыми данными, полученными методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения микробиома яичка у пациентов с различными формами азооспермии, участников сессии познакомил доцент кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н. М.В. ФАНИЕВ. Анализ микробиома показал, что тестикулярная ткань яичка не является стерильной средой, а характеристики спермы при установлении определенных видов микроорганизмов могут представлять собой маркер для прогнозирования репродуктивного здоровья и качества спермы. Было показано, что яички infertильных мужчин содержат дисбактериальное сообщество микроорганизмов, отличное от такового у фертильных пациентов, и имеют менее разнообразный микробный пейзаж infertильной тестикулярной ткани, что может быть связано с иммунным ответом вследствие привилегированности уrogenитального тракта, в частности гематотестикулярного барьера. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов может стать значимым фактором снижения

фертильности и мужского бесплодия. О влиянии варикоцелеэктомии на коррекцию повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов рассказал в своем выступлении аспирант кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова В.А. ЛАНКОВ.

Как известно, спермопатология условно подразделяется на синдромную патозооспермию (монорморфная, системная) и функциональную патозооспермию (полиморфная, системная). Старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, д.б.н. Е.Е. БРАГИНА сфокусировала свое выступление на особенностях диагностики первичной цилиарной дискинезии, которую можно заподозрить у мужчин с астенозооспермией, и глобулозооспермией, которая имеет место быть у мужчин с тератозооспермией. Доклад врача-андролога клиники «Мать и дитя» А.А. ОБЫДЕННОВА был посвящен роли гиперэстрогении в мужском факторе бесплодия. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что гиперэстрогения негативно влияет на мужское здоровье, что может проявляться увеличением жировой ткани, снижением синтеза тестостерона, инсулинооре-

зистентностью, метаболическим синдромом, повышением активности ароматазы, оксидативным стрессом, нарушением баланса гормонов. Результатом столь неблагоприятного воздействия является снижение фертильности, ухудшение качества спермы. Скорректировать негативные изменения в большинстве случаев позволяет индивидуально подобранная терапия (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы) с учетом особенностей пациента.

Хронический простатит занимает одно из ведущих мест по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы. По мнению профессора кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н., профессора Е.С. ШПИЛЕНИ, залогом успешного лечения заболевания являются объективные эпидемиологические данные, точное определение болезни, ясное представление об этиопатогенезе, четкая классификация, проверенные диагностические мероприятия, а также утвержденные протоколы профилактики и лечения. К сожалению, для хронического простатита и простатического болевого синдрома столь необходимые условия успешного лечения в большинстве своем отсутствуют. Профессор Е.С. Шпилена посвятил свое выступление положительному влиянию экстракта простаты, содержащего пептидные биорегуляторы, на предстательную железу. В продолжение темы главный врач медицинского центра «Гармония», врач-уролог городской клинической поликлиники № 6, к.м.н. Е.И. КАРПОВ в докладе «Хронический простатит: лечение как искусство» постарался развеять миф о том, что для современной медицины понятие искусства неприемлемо.

Сессия завершилась дискуссией, продемонстрировавшей большую заинтересованность ее участников в обсуждаемых вопросах.



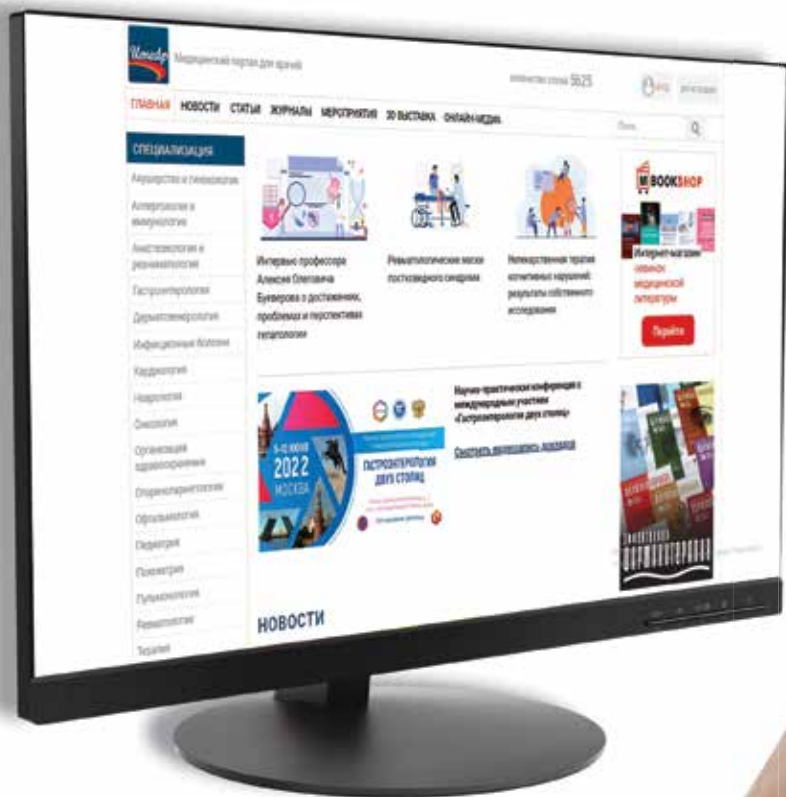
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ^{1,2,*}



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

*Показания к применению препарата Акинзео®

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина;

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии¹.

**Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

***Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵.



← Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

Список литературы:

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price KL, et al. ACS Chem Neurosci. 2018 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference



Реклама

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU-AKY-07-2023-v01-print. Дата одобрения: 17.11.2023

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



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 терапии²

*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 2023: <https://uroweb.org/guidelines/> (Дата обращения 31.10.2023).

1. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2022 N 4173-р «О внесении изменений в перечни лекарственных средств». 2. Общая характеристика лекарственного препарата от 23.11.2022. 3. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 16.10.2023) (Электронный ресурс) – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 17.10.2023).

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 т. ч. наличие лекарственного ангионевротического отека в анамнезе) или к любому из вспомогательных веществ; 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, заливая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. **Нежелательные реакции:** *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. **Общие нарушения:** нечасто: астения. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОФЛОСИН® ОТ 23.11.2022.

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 RU-PROF-07-2023-v01-print, утверждено 28.12.2023.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**