

Разработчик:
Ассоциация нефрологов
Научное общество Нефрологов России

**МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
(МКН-ХБП)**

Состав Рабочей группы

Проф. Ермоленко Валентин Михайлович (Москва), координирующий редактор

Проф. Ветчинникова Ольга Николаевна (Москва)

Проф. Волгина Галина Владимировна (Москва)

Проф. Гуревич Константин Яковлевич (Санкт-Петербург)

Проф. Томилина Наталья Аркадьевна (Москва)

Проф. Федосеев Анатолий Николаевич (Москва)

Проф. Шутов Евгений Викторович (Москва)

Доцент Андрусев Антон Михайлович, (Москва)

Доцент Земченков Александр Юрьевич (Санкт-Петербург)

Доцент Котенко Олег Николаевич (Москва)

Доцент Михайлова Наталья Алексеевна (Москва)

Доцент Ряснянский Владимир Юрьевич (Санкт-Петербург)

Содержание

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности.....	3
Список сокращений.....	5
Введение.....	6
Раздел 1. Синдром минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП)	8
1.1. Определение синдрома МКН-ХБП.....	8
1.2. Объем и частота контроля биохимических параметров МКН-ХБП.....	8
Раздел 2. Диагностика минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек	9
2.1. Диагностика биохимических отклонений.....	9
2.1.1. Целевые значения лабораторных показателей.....	9
2.1.2. Оценка уровня сывороточного фосфора.....	9
2.1.3. Оценка уровня сывороточного кальция.....	9
2.1.4. Целевой уровень паратиреоидного гормона.....	10
2.2. Диагностика кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей.....	10
2.3. Диагностика состояния костной ткани.....	10
Раздел 3. Коррекция минеральных нарушений при ХБП.....	11
3.1. Контроль уровня сывороточного фосфора.....	11
3.1.2. Общие положения.....	11
3.1.3. Ограничение потребления фосфатов с пищей.....	12
3.1.4. Уменьшение абсорбции фосфатов в кишечнике фосфат-связывающими препаратами.....	12
3.1.5. Увеличение элиминации фосфатов интенсификацией диализа.....	14
3.2. Контроль уровня сывороточного кальция.....	14
Раздел 4. Коррекция уровня паратиреоидного гормона.....	15
4.1. Медикаментозная терапия.....	15
4.2. Паратиреоидэктомия.....	17
4.3. Коррекция осложнений паратиреоидэктомии.....	18
Раздел 5. Коррекция патологии кости.....	19
5.1. Коррекция дефекта минерализации.....	19
5.2. Адинамическая болезнь кости.....	19
Раздел 6. Реципиенты почечного трансплантата: особенности течения МКН, диагностика и методы их коррекции.....	20
6.1. Целевые уровни показателей и частота их исследования.....	20
6.2. Терапия МКН в посттрансплантационном периоде.....	21
Раздел 7. Кальцифилаксия.....	21
7.1. Определение, факторы риска.....	21
7.2. Лечение кальцифилаксии.....	22
Список литературы.....	23

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*

Градация	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Градация	Предикторные уровни рекомендаций	
	Качество доказательств	Значение/описание
A	Высокое	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
B	Среднее	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
C	Низкое	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет

		отличаться от реального.
--	--	--------------------------

Примечание: * - в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO (2009).

Список сокращений

АБК	–	Адинамическая болезнь кости
А	–	Сывороточный альбумин
ЩФ	–	Щелочная фосфатаза
КЩФ	–	Костная щелочная фосфатаза
ВДРА	–	Активатор рецепторов витамина D
ГД	–	Гемодиализ
ГПТ	–	Гиперпаратиреоз
ВГПТ	–	Вторичный гиперпаратиреоз
иПТГ	–	Интактный паратиреоидный гормон
МКН-ХБП	–	Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек
МПК	–	Минеральная плотность кости
ПД	–	Перитонеальный диализ
ПТ	–	Почечный трансплантат
ПТГ	–	Паратиреоидный гормон
ПТЭ	–	Паратиреоидэктомия
ПЩЖ	–	Паращитовидные железы
СД	–	Сахарный диабет
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ФСР	–	Фосфат-связывающий препарат
ХБП	–	Хроническая болезнь почек
ЭхоКГ	–	Эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) являются широко распространенным прогрессирующим осложнением ХБП и характеризуются системным нарушением минерального и костного метаболизма.

Прогрессирующая потеря массы действующих нефронов вследствие ХБП приводит к снижению способности почки экскретировать фосфаты (Р). Повышение уровня Р сыворотки служит сигналом для включения компенсаторных механизмов, призванных поддерживать оптимальный гомеостаз. Так, фактор роста фибробластов 23 (FGF23, гормон фосфатонин), синтезируемый остеоцитами и остеобластами в ответ на гиперфосфатемию, снижает реабсорбцию Р в проксимальных канальцах и подавляет активность 1 α -гидроксилазы, трансформирующей 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, уменьшая D-зависимую абсорбцию Р в кишечнике. Благодаря этому компенсаторному механизму уровень Р сыворотки длительно остается в пределах нормы, а свидетельством избыточной фосфатной нагрузки является повышение фракционной экскреции Р с мочой. Поскольку постоянно повышенный уровень FGF23 необходим для поддержания нормального сывороточного Р, неизбежно пролонгируется подавление синтеза кальцитриола, что приводит к снижению абсорбции кальция (Ca) и развитию гипокальциемии. Таким образом, начальным событием развития МКН наряду с повышением уровня сывороточного Р и снижением синтеза кальцитриола считается повышение продукции FGF23.

Дефицит кальцитриола (с последующей гипокальциемией) возникает не только вследствие ингибирующего влияния FGF23 на активность 1 α -гидроксилазы, но так же обусловлен прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования кальцитриола), дополнительной супрессией 1 α -гидроксилазы ацидозом, некоторыми накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочева кислота), снижением запасов предшественников кальцитриола (холекальциферол, эргокальциферол) из-за нутритивных проблем и др.

Гипокальциемия, в свою очередь, запускает еще один важный компенсаторный механизм – повышает секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) главными клетками паращитовидных желез (ПЩЖ). Поддержание уровня Ca сыворотки в узких пределах крайне важно для нормального функционирования всех систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и передачи сигнала в нейро-мышечных синапсах). Быстрота восстановления потерь Ca осуществляется за счет резорбции костной ткани (легкодоступного резервуара Ca в организме) под воздействием ПТГ, стимулирующего остеокласты, и, во вторую очередь, за счет активации 1 α -гидроксилазы, повышения синтеза D-гормона и увеличения кишечной абсорбции Ca. Для выведения избыточного Р, высвобождающегося из кости и всасывающегося в кишечнике параллельно с Ca, ПТГ обладает фосфатоническими свойствами и, подобно FGF23, снижает реабсорбцию Р в проксимальных канальцах. Повышающаяся по мере прогрессивной потери почечной паренхимы нагрузка Р приводит к все возрастающей гиперплазии ПЩЖ с гиперсекрецией ПТГ и формированию аденомы.

Постоянное повышение обмена и ремоделирования кости ведет к нарушению её архитектоники, снижению минерализации и прочности, что повышает риск и частоту переломов.

У людей без патологии почек FGF23 ингибирует секрецию ПТГ, однако у пациентов с ХБП этого не происходит вследствие дефицита фактора Klotho, экспрессированного в канальцах и ПЩЖ и обеспечивающего взаимодействие FGF23 с рецепторами.

FGF23, независимо от фактора Klotho, приводит к гипертрофии левого желудочка, что повышает сердечно-сосудистую и общую летальность пациентов с ХБП 5D ст, неконтролируемые гиперфосфатемия и гиперкальциемия сопровождаются избыточным образованием и отложением в эластичном каркасе медианной оболочки сосудов кальций-протеиновых частиц, состоящих из гидроксиапатита и фетуина. Этот процесс провоцирует изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудов с трансформацией в хондро- и остецитоподобные клетки, что способствует медианной кальцификации артерий и артериол.

Потеря эластичности стенок артерий ускоряет пульсовую волну, и, как следствие, нарушает процесс оксигенации в капиллярном русле, повышает систолическое АД, формирует гипертрофию и диастолическую дисфункцию миокарда. С другой стороны, системное воспаление, оксидативный стресс и неблагоприятный липидный профиль при уремии, ответственные за эндотелиальную дисфункцию и поражение интимы сосудов, способствуют формированию атеросклеротических бляшек и ускорению процессов атеросклероза. В условиях гиперфосфатемии и повышенного уровня кальций-фосфорного продукта происходит отложение фосфата кальция в атеросклеротических бляшках, стенозирование и тромбоз сосудов, реализующихся в инфаркт и инсульт. Таким образом, процессы нарушения кальций-фосфорного гомеостаза приводят к неблагоприятным исходам МКН-ХБП: сердечно-сосудистой патологии, повышению сердечно-сосудистой и общей летальности, патологическим переломам.

Потенциальная возможность препятствовать развитию и/или прогрессированию МКН-ХБП рационально выбранной терапией стимулировала создание Национальных рекомендаций по МКН при ХБП в 2010 г., призванных довести до сведения практических врачей наиболее эффективные пути решения клинических задач, связанных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В течение последних лет опубликованы результаты экспериментальных работ, крупных обсервационных, рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, которые внесли коррективы в понимание патогенеза МКН-ХБП и подходов к терапии, вследствие чего назрела необходимость в изменениях и дополнениях Национальных рекомендаций.

РАЗДЕЛ 1. СИНДРОМ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (МКН-ХБП)

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА МКН-ХБП

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний:

- отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23, кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы и витамина D;
- нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
- кальцификацией сосудов и/или мягких тканей (НГ).

1.2. ОБЪЕМ И ЧАСТОТА КОНТРОЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МКН-ХБП

1.2.1. Всем пациентам, начиная с ХБП 3 стадии, необходимо исследовать базовые лабораторные показатели уровней фосфора, кальция, ПТГ и активности щелочной фосфатазы (1С).

1.2.2. Частота контроля биохимических параметров МКН и объем обследования зависят от результатов полученных показателей, их динамики, стадии/скорости прогрессирования ХБП и проводятся в соответствии с приведенной таблицей 1 (1В).

1.2.3. При наличии отклонений лабораторных показателей от целевого диапазона решение о частоте повторных исследований и комплексе мер по дополнительному обследованию и нормализации фосфорно-кальциевого обмена принимается индивидуально, пока их значения не стабилизируются (2С).

Таблица 1. Перечень и частота контроля биохимических параметров МКН на разных стадиях ХБП.

Показатели	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м ²)			
	59-30	29-15	<15	Диализ
	3	4	5	5D
Частота обследований в год				
Фосфаты	1	2	4	12
Кальций (ионизированный или скорректированный на альбумин)	1	2	4	12
Паратгормон интактный (иПТГ)	1	1	2	2-4
Щелочная фосфатаза (ЩФ) или костная фракция (КЩФ)	1	1	2	2-4

РАЗДЕЛ 2. ДИАГНОСТИКА МКН-ХБП

2.1. ДИАГНОСТИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ

2.1.1. Целевые значения лабораторных показателей

Целевой диапазон лабораторных показателей МКН при различных стадиях ХБП представлен в таблице 2.

Таблица 2. Целевые значения лабораторных показателей минерального обмена

Показатель	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м ²)			
	59-30	29-15	<15	Диализ
	3	4	5	5 D
Фосфаты	0,87-1,49 ммоль/л			
	2,5-4,6 мг/дл			
Кальций общий (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л			
	8,4-10,0 мг/дл			
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л			
	4,4-5,2мг/дл			
Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ)	3,85-7,7 пмоль/л	7,7 -12,1 пмоль/л	12,1-16,5 пмоль/л	16,5-33,0 пмоль/л
	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	М 53-128 Ед/л			
	Ж 42-98 Ед/л			
Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)	М ≤20 мкг/л			
	Ж1 ≤14 мкг/л			
	Ж2 ≤22 мкг/л			
Бикарбонат плазмы (НСО ₃)	22–26 mEq/L			

2.1.2. Оценка уровня сывороточного фосфора

2.1.2.1. Целевыми значениями уровня фосфатов в крови пациентов с ХБП 3-5D стадий являются референсные показатели для данной лаборатории (1В).

2.1.3. Оценка уровня сывороточного кальция

2.1.3.1. У пациентов с додиализными или диализной стадиями ХБП уровень сывороточного Са оценивается по результатам определения общего или ионизированного Са (1В).

2.1.3.2. Концентрацию общего кальция в сыворотке следует корректировать на уровень альбумина в плазме по формуле:

$$\text{Са корр (ммоль/л)} = \text{Са общий} + 0,02 \text{ ммоль} \times (40 - \text{А [г/л]}) \text{ или}$$

$$\text{Са корр (мг/дл)} = \text{Са общий} + 0,8 \text{ ммоль} \times (4 - \text{А [г/дл]})$$

2.1.3.3. У пациентов с ХБП 3-5 стадий целевой уровень сывороточного Са должен быть в пределах референсных показателей для данной лаборатории (2С).

2.1.3.4. У пациентов с ХБП 5D стадии уровень Са в сыворотке крови, измеренный перед сеансом диализа, скорректированный на концентрацию альбумина, следует поддерживать в пределах нормального диапазона (2D).

2.1.4. Целевой уровень паратиреоидного гормона

2.1.4.1. В связи с отсутствием доказательной базы оптимальных значений уровня иПТГ на додиализных стадиях ХБП, предлагаем придерживаться международной рекомендации целевых показателей ПТГ (KDOQI, 2003), приведенных в таблице 2 (НГ).

2.1.4.2. У пациентов с ХБП 5D стадии следует стремиться поддерживать оптимальный уровень иПТГ примерно в интервале двух – четырехкратного превышения верхней границы нормы для данного метода (150-300 пг/мл) и допустимый уровень иПТГ примерно в интервале двух – девятикратного превышения верхней границы нормы (130-600 пг/мл) (KDIGO, 2009) (2С).

2.1.4.3. Мы полагаем, что наличие отклонений уровня иПТГ в любую сторону от указанного оптимального диапазона, является основанием для начала или изменения терапии (2С).

2.2. ДИАГНОСТИКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ, КЛАПАНОВ СЕРДЦА, МЯГКИХ ТКАНЕЙ

2.2.1. У пациентов ХБП 3-5D стадий для установления наличия или отсутствия кальцификации сосудов мы рекомендуем использовать боковую абдоминальную рентгенографию с полуколичественной оценкой кальцификации абдоминальной аорты по методу Каурпила (1В) и ультрасонографию для оценки кальцификации поверхностных сосудов (сонных, бедренных артерий, сосудистого доступа у диализных пациентов) (НГ).

2.2.2. Для оценки степени кальциноза структур сердца мы предлагаем проведение эхокардиографии с оценкой степени кальциноза полуколичественной шкалой как разумную альтернативу компьютерной томографии (2С).

2.2.3. Мы предлагаем оценивать наличие кальцификации сосудов и клапанов сердца в начале наблюдения и далее ежегодно для оценки рисков ее нарастания и коррекции терапии МКН-ХБП (НГ).

2.3. ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

2.3.1. Для оценки состояния костной ткани у пациентов с ХБП 3-5D стадий следует учитывать уровни иПТГ и ЩФ (или костно-специфической фракции) (2В). В качестве дополнительных критериев могут быть использованы результаты определения в крови уровней остеокальция и N-концевых фрагментов телопептида коллагена I типа (2С).

2.3.2. Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) методами двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) или компьютерной

денситометрии целесообразно у пациентов с ХБП 1-3 стадий, имеющих факторы риска нарушения минерализации кости.

2.3.3. У пациентов с ХБП снижение МПК может быть связано, как с остеомалацией (дефицит витамина D, алюминиевая интоксикация, уремический ацидоз), так и с остеопорозом. Факторами риска остеопороза являются как общепопуляционные влияния (менопауза, гипогонадизм, старческий возраст, сахарный диабет, гиподинамия), так и специфические для ХБП (предшествующее лечение глюкокортикостероидами, ВГПТ, АБК, malnutrition (недостаточность питания), хроническое воспаление) (2В).

2.3.4. У лиц с ХБП со сниженной МПК остеопороз может сочетаться как с высокообменным, так и с низкообменным заболеванием скелета (НГ).

2.3.5. Мы рекомендуем оценивать данные всех рентгенологических исследований, проведенных по различным показаниям (маммография, рентгенография грудной клетки, костей) как на предмет наличия внекостной кальцификации, так и характерных признаков фиброзного остеита (субпериостальная резорбция, истончение кортикального слоя, лизис ногтевых фаланг, бурые кисты), и костной патологии, ассоциированной с β 2-микроглобулиновым амилоидозом (НГ).

2.3.6. У пациентов с ХБП (при тщательном исключении заболеваний с вовлечением в патологический процесс кости) для уточнения характера костной патологии может обсуждаться морфологическое исследование биоптата костной ткани при:

- переломах костей с минимальным травматическим воздействием или без него (патологические переломы);
- уровне ПТГ при ХБП 5D стадии в диапазоне от 100 до 500 пг/мл в сочетании с необъяснимыми гиперкальциемией, гипофосфатемией, повышением активности ЩФ или КЩФ, интенсивными болями в костях;
- подозрении ассоциированного с алюминием заболевания скелета (НГ).

РАЗДЕЛ 3. КОРРЕКЦИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХБП

Терапевтические решения (определение лечебной тактики, назначение терапии, титрация дозы препаратов, оценка эффективности, побочных эффектов, появление новых МКН) следует основывать на результатах лабораторных исследований в динамике, а не на единичных результатах, принимая во внимание все имеющиеся оценки МКН (1С).

3.1. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ФОСФОРА

3.1.1. Общие положения

3.1.1.1. Факторами, влияющими на уровень сывоточного фосфора при ХБП, являются:

- состояние остаточной функции почек;
- частота, продолжительность и адекватность диализа;
- потребление фосфатов с пищей (и пищевыми добавками);

- прием ФСП;
- степень ВГПТ и чувствительность скелета к ПТГ;
- malnutrition и гиперкатаболизм;
- парентеральное питание (1B).

3.1.1.2. Уровни сывороточного P в пределах нормального диапазона как у больных ХБП, так и в популяции, ассоциированы с меньшими рисками сердечно-сосудистых осложнений и с меньшей скоростью прогрессирования ХБП (1A).

3.1.1.3. Целевой уровень P достигается:

- ограничением потребления фосфатов с пищей (1A);
- уменьшением абсорбции фосфатов в кишечнике (1A);
- увеличением элиминации фосфатов (2B);
- снижением мобилизации фосфатов из кости (2B);

3.1.2. Ограничение потребления фосфатов с пищей

3.1.2.1. Основным источником фосфатов является белок. При превышении целевого диапазона сывороточного фосфора потребление фосфора с пищей следует ограничивать до 800–1000 мг/день с коррекцией на пищевую потребность в белке. Мы рекомендуем потребление продуктов питания с отношением фосфаты (мг)/белок (г) менее 12 мг/г, с большим количеством растительных белков, отсутствием или самым низким содержанием неорганических фосфатов в пищевых добавках (1A).

3.1.2.2. Соблюдение малобелковой диеты пациентами с ХБП 4-5 стадий с добавлением или без кетоаналогов аминокислот является фактором, приводящим к снижению потребления фосфора (2A). На додиализных стадиях ХБП целесообразно использование вегетарианской диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот, позволяющей максимально снизить потребление фосфатов за счет их меньшей биодоступности из растительного белка (1B).

3.1.2.3. На фоне соблюдения малобелковой диеты с ограничением фосфора рекомендуется ежемесячное определение уровня P в сыворотке (НГ).

3.1.2.4. При белково-энергетической недостаточности, агрессивном ограничении фосфатов в диете, интенсивном применении ФСП может развиваться гипофосфатемия, при которой требуется соответствующая коррекция в соответствии с предполагаемой причиной (2C).

3.1.2.5. Следует проводить обучение пациентов необходимым навыкам и знаниям по питанию и оценке диеты (НГ).

3.1.3. Уменьшение абсорбции фосфатов в кишечнике фосфат-связывающими препаратами (ФСП)

3.1.3.1. При отсутствии эффекта от ограничения потребления P с пищей следует назначить фосфат-связывающие препараты (НГ).

- 3.1.3.2. Выбор ФСП должен быть индивидуальным, с учетом
- показателей МКН;
 - стадии ХБП;
 - сопутствующей терапии;
 - приверженности к лечению (НГ).
- 3.1.3.3. У пациентов с додиализными стадиями ХБП в условиях нормофосфатемии (с целью снижения секреции FGF 23) мы не рекомендуем превентивное назначение любых ФСП вследствие возможного ускорения сосудистой кальцификации (1С).
- 3.1.3.4. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция (ацетат кальция, карбонат кальция) могут использоваться в качестве стартовой терапии гиперфосфатемии у пациентов с гипокальциемией или уровнем сывороточного Са в пределах целевого диапазона и при повышенном уровне ПТГ (1В).
- 3.1.3.5. Мы не рекомендуем применение Са-содержащих ФСП при гиперкальциемии, кальцификации сосудов/мягких тканей и снижении в двух последовательных измерениях уровня ПТГ плазмы ниже целевого диапазона (с учетом стадии ХБП) во избежание перегрузки кальцием и внекостной кальцификации (1В).
- 3.1.3.6. Максимальной суточной дозой Са-содержащих ФСП следует считать 1,5 г элементарного Са, а суммарное потребление элементарного Са (включая потребление с пищей) не должно превышать 2,0 г/сутки (2С). После назначения Са-содержащих ФСП требуется более частый (ежемесячный) контроль уровня Са в крови для исключения эпизодов гиперкальциемии (2В).
- 3.1.3.7. При сохранении у диализных пациентов гиперфосфатемии, несмотря на применение максимально рекомендуемой или переносимой дозы Са-содержащих ФСП, следует рассмотреть возможность одновременного назначения комбинации ФСП, содержащих и не содержащих Са (НГ).
- 3.1.3.8. У пациентов с ХБП 4-5D стадий с гиперфосфатемией мы рекомендуем отказаться от применения Са-содержащих ФСП при:
- постоянной или рецидивирующей гиперкальциемии;
 - уровне ПТГ ниже целевых значений;
 - кальцинозе сосудов/кальцификации мягких тканей;
 - динамической болезни кости;
- 3.1.3.9. Терапия ФСП, не содержащими Са (севеламера гидрохлорид), приводит к снижению уровня холестерина, замедлению сердечно-сосудистой кальцификации, снижению сердечно-сосудистой и общей летальности у пациентов ХБП 5D стадии (1А).
- 3.1.3.10. Алюминий-содержащие ФСП эффективны, но могут привести к алюминиевой токсичности (снижение минерализации и активности остеобластов, развитие микроцитарной ЕРО- и Fe-резистентной анемии, энцефалопатии, нейропатии). Мы предлагаем ограничить непрерывное применение алюминий-содержащих ФСП до 4

недель с последующим переходом на другие ФСП. Проведение повторных циклов терапии алюминий-содержащими ФСП возможно не более 2 раз за год (НГ).

3.1.3.11. Исключить использование применение алюминий-содержащих ФСП при:

- низком уровне иПТГ (2В);
- адинамической болезни кости (2В);
- гиперкальциемии (НГ);
- одновременном назначении с препаратами витамина D (1В).

3.1.3.12. Гиперфосфатемия, сопровождающаяся повышенным уровнем ЩФ, резистентная к проводимой терапии, может быть как следствием резорбции кости при ВГПТ, так и целого ряда заболеваний, не связанных с ХБП, и потребовать дополнительного обследования (НГ).

3.1.4. Увеличение элиминации фосфатов интенсификацией диализа

3.1.4.1. Увеличение длительности сеансов гемодиализа на 0,5-1 час при трех процедурах в неделю, увеличение площади и проницаемости диализатора имеют ограниченные возможности в увеличении клиренса фосфатов из-за преимущественно внутриклеточного их содержания и медленного перемещения между секторами тела, приводящего к выраженному эффекту рикошета (2С).

3.1.4.2. Несмотря на известные ограничения в контроле уровня фосфатов методами диализа, определенного повышения его выведения можно достигнуть (2С):

- удлинением времени диализной сессии до 6-8 часов;
- применением гемодиализации on-line;
- применением автоматического перитонеального диализа.

3.1.4.3. Выведение фосфатов при перитонеальном диализе определяется проницаемостью «перитонеальной мембраны». Повышения выведения фосфатов можно добиться удлинением времени экспозиции диализирующего раствора (1С).

3.2. КОНТРОЛЬ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ

3.2.1. При превышении верхней границы целевого уровня скорректированного общего Са сыворотки, следует модифицировать терапию, которая может вызывать гиперкальциемию (1С).

3.2.2. С целью коррекции гиперкальциемии у больных ХБП 3-5D стадии мы рекомендуем:

- уменьшить дозу или отказаться от применения ФСП на основе кальция (1В);
- у пациентов с ВГПТ уменьшить дозу или отказаться от применения ВДРА до возвращения уровня скорректированного общего Са сыворотки к целевым значениям;
- при высоконормальном уровне Са (2,45-2,5 ммоль/л) на додиализных стадиях ХБП возможно назначение селективного ВДРА (парикальцитол) (1D);

- при сохранении гиперкальциемии, несмотря на модификацию терапии витамином D и/или прекращение приема Са-содержащих ФСП, больным с ХБП 5D назначить кальцимитетик (цинакалцет) (1B);
- провести дополнительный диагностический поиск других возможных причин повышения уровня сывороточного Са (множественная миелома, метастатическое поражение скелета, адинамическая болезнь кости и др. (1B).

3.2.3. При длительно существующей гиперкальциемии или гипокальциемии мы рекомендуем изменить концентрацию Са в диализате (2D), поскольку гипокальциемия приводит к ускорению прогрессирования ВГПТ, а гиперкальциемия – к усилению сосудистой кальцификации. У пациентов с гиперкальциемией мы рекомендуем понизить концентрацию Са в диализирующем растворе до 1,25 ммоль/л (1B).

3.2.4. Низкокальциевый диализат (1,25 ммоль/л и менее) может препятствовать дальнейшему снижению продукции ПТГ, прогрессированию адинамической болезни кости и внекостной кальцификации, способствовать коррекции гиперкальциемии и повысить эффективность препаратов витамина D (**1B**).

3.2.5. При развитии гипокальциемии с клиническими симптомами, превышении целевых значений иПТГ мы рекомендуем терапию, направленную на повышение уровня Са:

- назначение солей кальция (например, карбоната кальция) и/или
- назначение или увеличение дозы препаратов витамина D при отсутствии значимой гиперфосфатемии и/или
- снижение дозы или отмену кальцимитетика (2B).

РАЗДЕЛ 4. КОРРЕКЦИЯ УРОВНЯ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

Основной целью лечения ВГПТ является достижение и поддержание оптимального уровня ПТГ, нормализация процессов ремоделирования костной ткани, предотвращение развития эктопической кальцификации, снижение частоты переломов, предотвращение развития фиброза костного мозга, способствующего развитию анемии и резистентности к EPO, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов.

4.1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

4.1.1. Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ, его смена или комбинация определяются показателями фосфорно-кальциевого обмена, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом МКН (1A). При тенденции к нарастанию уровня иПТГ в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2-х последовательных измерений или уровне иПТГ >600 пг/мл необходимо начать медикаментозную терапию.

4.1.2. У пациентов с ХБП 3-5 стадий медикаментозная коррекция ВГПТ включает пероральный прием неселективных ВДРА (кальцитриол, альфакальцидол) или селективных ВДРА (парикальцитол) при уровне P и Са в целевом диапазоне или при гипокальциемии (1C).

- 4.1.3. ВДРА не следует назначать пациентам с додиализной ХБП с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией (1С).
- 4.1.4. Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ у пациентов ХБП 5D стадии следует основывать с учетом двух клинических вариантов МКН-ХБП (НГ).
- «Клинический вариант применения витамина D» характеризуется гипокальциемией или концентрацией Са сыворотки на уровне нижней границы целевых значений и целевыми показателями сывороточного P.
 - «Клинический вариант применения кальцимитетика» характеризуется гиперкальциемией или концентрацией Са на уровне верхней границы целевых значений и повышением сывороточного P.
 - При нормальном или низконормальном уровне сывороточного Са и высококонормальном уровне P целесообразно сочетанное применение кальцимитетика (цинакальцет) и ВДРА (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол).
- 4.1.5. У пациентов с ХБП 5D мы рекомендуем начинать медикаментозную моно- или сочетанную терапию ВГПТ с минимальных доз выбранных препаратов с последующей их титрацией, которая продолжается до достижения целевых значений биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена (1С).
- 4.1.6. Парикальцитол уменьшает риски гиперкальциемии, внекостной кальцификации и является препаратом выбора на додиализных стадиях ХБП при:
- ВГПТ, резистентном к терапии кальцитриолом или альфакальциолом (**2B**);
 - кальциемии, близкой к верхней границе целевого диапазона (**2B**);
 - эпизодах гиперкальциемии на фоне терапии неселективными ВДРА (**2B**);
 - внекостной кальцификации (**2C**);
 - диабетической нефропатии (**2B**).
- 4.1.7. Цинакальцет является эффективным препаратом коррекции ВГПТ:
- снижает частоту паратиреоидэктомий и переломов костей (1A);
 - является терапией выбора в случаях невозможности или отказа от хирургического вмешательства на ПЩЖ (НГ);
 - замедляет кальцификацию сосудов и клапанов сердца при продолжительном применении (2С);
 - снижает риск развития сердечной недостаточности (2В);
 - снижает частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (2В).
- 4.1.8. Цинакальцет является препаратом выбора для коррекции ВГПТ при:
- ВГПТ, резистентном к терапии препаратами витамина D (**2B**);
 - гиперкальциемии (2A);
 - трудноконтролируемой гиперфосфатемии, сопровождающейся повышением ЩФ (НГ);
 - кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей или уремической кальцифилаксии (НГ).

- 4.1.9. При гипокальциемии в зависимости от ее выраженности, сопутствующей терапии и клинической симптоматики целесообразно пересмотреть проводимую терапию, снизить дозу или отменить цинакалцет (2С) (рекомендация 3.2.5.).
- 4.1.10. Сочетанная терапия кальцимитетиком (цинакалцет) с витамином D (альфакальцидол) позволяет снизить дозы принимаемых препаратов, уменьшить частоту дозозависимых побочных эффектов цинакалцета (гипокальциемия, тошнота), увеличить эффективность и безопасность терапии (1В).
- 4.1.11. Длительное применение кальцимитетиков и препаратов витамина D способно не только в краткосрочной перспективе снизить уровень ПТГ, но и в результате многомесячной терапии привести к обратному развитию гиперплазии ПЩЖ (НГ).
- 4.1.12. У пациентов с ХБП 5D стадии, выход значений ПТГ из целевого диапазона в обоих направлениях или продолжающееся его смещение к границам целевого диапазона требует изменения режима лечения (2С).
- 4.1.13. При снижении ПТГ до 130 пг/мл и ниже следует уменьшить дозу или отменить препараты витамина D и/или цинакалцета (2С).

4.2. ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЯ

- 4.2.1. Паратиреоидэктомия (ПТЭ) – эффективный метод лечения ВГПТ, который приводит к быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики заболевания, снижению риска неблагоприятных исходов и повышению качества жизни пациентов (2С).
- 4.2.2. Показания к ПТЭ у пациентов ХБП 3-5D стадий с тяжелым течением ВГПТ определяются при динамическом наблюдении и комплексной оценке клинической и лабораторной симптоматики (1В).
- 4.2.3. Мы рекомендуем проведение ПТЭ у пациентов при;
- повышении уровня ПТГ более 1000 пг/мл в течение > 6 мес., рефрактерном к медикаментозной терапии
 - выраженной неконтролируемой гиперкальциемии;
 - прогрессировании клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки);
 - кальцифилаксии с развитием ишемических изъязвлений кожи;
- 4.2.4. Перед выполнением ПТЭ обязательно проведение дооперационной ультразвуковой визуализации ПЩЖ, которую при необходимости можно дополнить однофотонно-эмиссионной компьютерной томографией или магнитнорезонансной томографией, радиоизотопной сцинтиграфией (1А).
- 4.2.5. Выбор способа ПТЭ и объем оперативного вмешательства (субтотальная, тотальная с аутотрансплантацией фрагмента ПЩЖ под кожу/мышцу предплечья, тотальная ПТЭ без аутотрансплантации фрагмента ПЩЖ, ревизия вилочковой

железы и удаление её верхних полюсов, резекция/удаление доли щитовидной железы) остается за хирургом и определяется индивидуально в каждом конкретном случае (2С). Во всех возможных случаях следует рекомендовать субтотальную или тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией паратиреоидной ткани (НГ).

4.2.6. Интраоперационный контроль уровня ПТГ повышает эффективность оперативного вмешательства (2С).

4.2.7. У пациентов, перенесших ПТЭ, необходимо проводить динамический контроль уровня общего или ионизированного Са в крови каждые 4–6 часов в течение 24 часов после операции и затем дважды в день в течение 48–72 часов до его стабилизации (НГ).

4.3. КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

4.3.1. К потенциальным осложнениям ПТЭ относятся:

- синдром «голодной кости» (послеоперационное состояние тяжелой гипокальциемии);
- персистенция ГПТ – сохранение клинико-лабораторной симптоматики ГПТ после операции;
- рецидив ГПТ – возврат клинико-лабораторной симптоматики ГПТ через 6 и более месяцев после операции;
- гипопаратиреоз.

4.3.2. С целью профилактики тяжелой послеоперационной гипокальциемии (синдром «голодной кости») у пациентов высокого риска с высокообменной патологией кости мы рекомендуем предоперационный прием 5 мкг альфакальцидола ежедневно в течение 5 дней (НГ).

4.3.3. Послеоперационную гипокальциемию следует корректировать парентеральным и энтеральным назначением препаратов Са (1-3 г/сутки в равных дозах), активными препаратами витамина D (альфакальцидол 0,5-2,0 мкг/сутки), дозы которых должны регулироваться по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного Са в нормальном диапазоне (НГ).

4.3.4. При снижении сывороточного Са менее 1,8 ммоль/л или появлении клинических симптомов гипокальциемии (парестезии, бронхоспазм, ларингоспазм, симптомы Хвостека и Труссо, тетания и/или судороги) рекомендуется инфузия 10% раствора глюконата или хлорида кальция, увеличение концентрации Са в диализирующем растворе (НГ).

4.3.5. При возникновении персистирующего/рецидивирующего послеоперационного ГПТ целесообразно использовать комплексную медикаментозную терапию (ФСП, калцимитетики, неселективные/селективные ВДРА). При отсутствии эффекта или непереносимости терапии индивидуально решить вопрос о проведении повторной операции (НГ).

РАЗДЕЛ 5. КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТИ

5.1. КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТА МИНЕРАЛИЗАЦИИ

- 5.1.1. Дефект минерализации, или снижение МПК до степени остеопороза ($T_s < -2,5$ в любом сегменте скелета) повышает риск переломов и смерти от любых причин (2В).
- 5.1.2. Пациентам с ХБП 1-2 стадий с остеопорозом и/или высоким риском переломов, установленных на основании критериев ВОЗ, мы рекомендуем терапию, принятую в общей популяции (1А).
- 5.1.3. У пациентов с ХБП 3 стадии с уровнем ПТГ в целевом диапазоне и остеопорозом и/или высоким риске переломов, установленных на основании критериев ВОЗ, мы рекомендуем терапию, принятую в общей популяции (2В).
- 5.1.4. Пациентам с СКФ <30 мл/мин и низкой МПК решение о назначении медикаментозной терапии остеопороза (бифосфонаты, деносумаб) принимается индивидуально (НГ).
- 5.1.5. Обучение пациентов правилам безопасного передвижения эффективно снижает риск переломов при ХБП 5D (1С).
- 5.1.6. При назначении медикаментозной терапии пациентам с ХБП 5D мы предлагаем учитывать побочные эффекты терапии, приводящие к снижению устойчивости при ходьбе, и прежде всего, препаратов, воздействующих на центральную нервную систему (НГ).

5.2. АДИНАМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КОСТИ

- 5.2.1. Факторами риска низкообменной /адинамической болезни кости (АБК) являются:
- возраст старше 65 лет;
 - сахарный диабет;
 - перитонеальный диализ;
 - увеличение нагрузки Са (высокое содержание Са в диализате, дополнительный прием препаратов Са, длительное применение больших доз Са-содержащих ФСП);
 - избыточно высокие дозы препаратов витамина D;
 - низкий уровень ПТГ;
 - ПТЭ в анамнезе;
 - перегрузка алюминием;
 - длительное предшествующее применение бифосфонатов.
- 5.2.2. Диагноз АБК можно предположить (при невозможности проведения костной биопсии) у пациентов с перечисленными факторами риска при:
- стабильно низком или нормальном уровне ПТГ без терапии антипаратиреотическими средствами;
 - нормальном уровне ЩФ;
 - гиперкальциемии.

- 5.2.3. При АБК, имеющей высокие риски сосудистой кальцификации и переломов, мы рекомендуем предпринять все усилия для исключения гиперкальциемии и гиперфосфатемии (**1B**), активации косного обмена и стимуляции секреции ПТГ (**2B**):
- отказ от применения Са-содержащих ФСП;
 - отказ от алюминий-содержащих ФСП;
 - применение диализирующего раствора с низкой концентрацией Са в диализате;
 - строгая диета с пониженным содержанием фосфатов и исключением неорганических фосфатов;
 - коррекция ацидоза;
 - исключить применение бифосфонатов и других антирезорбтивных агентов.

РАЗДЕЛ 6. РЕЦИПИЕНТЫ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МКН, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

6.1. ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЧАСТОТА ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 6.1.1. Реципиенты почечного трансплантата (ПТ) в течение первого года после операции должны тщательно наблюдаться на предмет восстановления кальций-фосфорного обмена и функции ПЩЖ. В раннем послеоперационном периоде (1 мес) сывороточные концентрации кальция и фосфора определяются еженедельно, далее ежемесячно. Уровень ПТГ в крови – после стабилизации функции почечного трансплантата и далее через 6 и 12 мес. (1B).
- 6.1.2. У реципиентов ПТ кратность исследования параметров МКН определяется степенью и скоростью развития их отклонений, а также функцией почечного трансплантата. Плановый мониторинг проводится по протоколу обследования при ХБП 3-5 ст. Пациентам, получающим лечение по поводу МКН, обосновано составление индивидуального графика обследования (НГ).
- 6.1.3. В посттрансплантационном периоде целевые значения кальция, фосфора и ПТГ определяются функцией ПТ в соответствии со стадиями ХБП (1B).
- 6.1.4. Стойкое нарушение кальций-фосфорного обмена (гиперкальциемия, гипофосфатемия) и повышенный, не соответствующий функции почечного трансплантата, уровень ПТГ, определяемые через 12 месяцев после успешной трансплантации почки, указывают на развитие посттрансплантационного ГПТ.
- 6.1.5. Топическая диагностика увеличенных одной или нескольких ПЩЖ проводится по тому же плану, как и у пациентов с ХБП 3-5 стадий (НГ).
- 6.1.6. Реципиентам ПТ с СКФ >30 мл/мин нормальным уровнем ПТГ, но имеющим факторы риска развития остеопороза (общепопуляционные, глюкокортикостероидная терапия основного заболевания и/или в посттрансплантационном периоде), целесообразно динамическое определение МПК (2D).

6.2. ТЕРАПИЯ МКН В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

- 6.2.1.Терапевтическая стратегия посттрансплантационного ГПТ определяется в зависимости от показателей МКН-ХБП, переносимости и ответа на проводимое лечение.
- 6.2.2.При умеренном повышении ПТГ (до 2-3 раз от верхней границы целевого диапазона) и гипо-/нормокальциемии лечение следует начинать с активной формы витамина D (кальцитриол) или его аналогов. (2B).
- 6.2.3.При посттрансплантационном ГПТ с гиперкальциемией допустимо назначение цинакальцета на срок не более 1 года(2B).
- 6.2.4. У реципиентов почечного трансплантата с посттрансплантационным ГПТ в случае отсутствия эффекта, непереносимости, возникновении неблагоприятных явлений или невозможности проведения лекарственной терапии следует решить вопрос о выполнении ПТЭ. Показанием к срочной ПТЭ является гиперкальциемический криз (2B).
- 6.2.5. У пациентов с сохранной функцией трансплантата лечение остеопороза проводится, как и в общей популяции (2C).

РАЗДЕЛ 7. КАЛЬЦИФИЛАКСИЯ

7.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ФАКТОРЫ РИСКА

- 7.1.1. Кальцифилаксия – редкое тяжелое осложнение МКН-ХБП, характеризующееся прогрессирующей медианной кальцификацией сосудов кожи малого калибра (~100µм), сопровождающейся некрозами кожи и мягких тканей с выраженным болевым синдромом. Кальцифилаксия резко снижает качество жизни и повышает смертность больных с ХБП 5Д стадией.
- 7.1.2. Кальцифилаксия развивается преимущественно у больных на гемодиализе и в посттрансплантационном периоде, значительно реже у пациентов на перитонеальном диализе и никогда – на додиализных стадиях.
- 7.1.3. Вероятными факторами риска кальцифилаксии являются:
- декомпенсированный ВГПТ;
 - гиперкальциемия и гиперфосфатемия;
 - гипоальбуминемия;
 - предшесмтвующая терапия антагонистами витамина К (варфарин, синкумар);
 - ожирение, женский пол, терапия кортикостероидами;
 - длительная терапия метаболитами витамина D в высоких дозах;
 - заболевания печени;

7.1.4. Диагностика кальцифилаксии основывается в первую очередь на клинических признаках и данных рентгенографии (наиболее чувствительный вариант – маммографии), позволяющих выявить кальцификацию сосудов кожи. При возможности следует проводить радиоизотопное сканирование с технецием-99, повышенное накопление которого под кожей свидетельствует о кальцификации мелких сосудов. Биопсия кожи повышает риск образования язвенных дефектов с последующим инфицированием.

7.2. ЛЕЧЕНИЕ КАЛЬЦИФИЛАКСИИ

7.2.1. При возникновении кальцифилаксии мы рекомендуем направить усилия на коррекцию существующих факторов риска (1A):

- оптимизировать терапию ВГПТ (снизить дозу или отменить терапию метаболитами витамина D);
- назначить или увеличить дозу кальцимитетиков (цинакальцет) (2B);
- при неэффективности медикаментозной терапии произвести ПТЭ (2B);
- нормализовать уровень альбумина плазмы;
- назначить севеламера гидрохлорид в качестве ФСП;
- использовать низкокальциевый диализат (1,25 ммоль/л);
- увеличить продолжительность или частоту сеансов гемодиализа;
- отказ от терапии варфарином с переходом на альтернативные антикоагулянты (гепарин или клопидогрель);

7.2.2. В качестве дополнительной терапии мы рекомендуем (1B):

- антисептическую обработку некротических очагов без хирургического удаления некротизированных тканей;
- системная терапия инфекций (НГ);
- назначение бифосфонатов в качестве антирезорбтивного (снижение уровня Са) и антицитокинового (противовоспалительного и обезболивающего) агента (2C);
- 25% раствор тиосульфата натрия внутривенно или внутрь
- улучшение оксигенации тканей (гпербарическая оксигенация) (НГ)
- терапия витамином К
- ампутация конечности в неконтролируемой ситуации (НГ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветчинникова О.Н., Кантария Р.О. Терапевтическая тактика при третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки (Обзор литературы и клинические наблюдения)// Клиническая нефрология 2014,1:55-63.
2. Голдсмит Д., Кович А., Фуке Д. и соавт. Комментарии European Renal Best Practice к Рекомендациям KDIGO по Минеральным и Костным Нарушениям при Хронической Болезни Почек (Краткое изложение)// Нефрология и диализ 2011, 13(1): 014-019.

3. Домашенко О.М., Кулаков А.С., Ряснянский В.Ю., Маргаева Б.Ю. Опыт применения латеральной абдоминальной рентгенографии по методу Каурри́ла для оценки распространенности и выраженности кальциноза брюшного отдела аорты среди пациентов на программном гемодиализе// Клиническая нефрология 2013, 6:8-15.
4. Ермоленко В. М., Волгина Г. В., Добронравов В. А. и соавт. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российское Диализное Общество (май 2010 г.)// Нефрология и диализ 2011, 13(1): 033-05.
5. Егшатын Л.В., Артемова А.М., Паша П.С. и соавт. Оценка возможностей дооперационной сцинтиграфии и ультразвуковой диагностики в визуализации околощитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом// Нефрология и диализ 2012, 14(3): 174-180.
6. Земченков А. Ю., Герасимчук Р.П., Вишневский К.А., Земченков Г.А. Гиперфосфатемия у пациентов с хронической болезнью почек на диализе: риски и возможности коррекции// Клиническая нефрология 2013, 4:13-20.
7. Земченков А.Ю. Результаты Консультативного совета экспертов «Место кальцимиметиков в современных клинических рекомендациях по МХН-ХБП в свете результатов новых исследований с применением цинакальцета»// Клиническая нефрология 2014, 2:30-36.
8. Короткий Д.В., Герасимчук Р.П., Makeева Т.И. и соавт. Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии// Нефрология и диализ 2011, 13(2): 089-095.
9. Милованова Л.Ю., Плотникова А.А., Милованов Ю.С. и соавт. Значение раннего применения фосфат-связывающих биндеров и активных метаболитов витамина D для профилактики вторичного гиперпаратиреоза у больных хронической болезнью почек на регулярном гемодиализе// Клиническая нефрология 2013,6:16-23.
10. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Сывороточные уровни морфогенетических белков – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото (klotho) при ХБП: клиническое значение// Клиническая нефрология 2013, 2:10-18.
11. Moe Sharon M., Roudebush V.A., Drüeke Tilman V. и соавт. Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (МХН-ХБП) (краткое изложение)// Нефрология и диализ 2011, 13(1): 008-012.
12. Рафрафи Х., Волков М.М., Смирнов А.В., Галкина О.В. Статус витамина D и патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек// Нефрология 2012, 3:80-87.
13. Руденко Л.И., Батюшин М.М., Кастанаян А.А. и соавт. Сывороточный alpha-klotho, fgf-23 и их участие в кардиоваскулярной кальцификации// Клиническая нефрология 2015, 1:23-26.
14. Шутов Е.В., Лашутин С.В., Люосев В.С. и соавт. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D// Клиническая нефрология 2011, 5:41-46.
15. Block G.A., Zaun D., Smits G. et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients//Kidney Int 2010; 78:578–89.
16. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S. et al. Effect of phosphate binders in moderate CKD: the phosphate normalization trial (PNT)// JASN 2012, 23:1407-1415.
17. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis// BMJ 2010;341: c 6923.
18. Botelho C., Rodrigues A., Oliveira J.C., Cabrita A. Peritoneal phosphate removal varies by peritoneal dialysis regimen: an underestimated parameter of phosphate control//J Nephrol. 2013; 26(1):183–190.
19. Cannata-Andia J.B., Martin K.J. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease// NDT 2015, 0:1-7.
20. Cannata-Andia J.B., Rodriguez-Garcia M., Roman-Garcia P. et al. New therapies: calcimimetics, phosphate binders and vitamin D receptor activators//Pediatr Nephrol 2010; 25:609–16.
21. Chartsrisak K., Vipattavat K., Assanatham M. et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients// BMC Nephrology 2013, 14:14// <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/14>

22. Chauhan V., Kelepouris E., Chauhan N., Vaid M. Current Concepts and Management Strategies in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder//South Med J. 2012; 105(9):479-485.
23. Cheng Y., Zhang W., Li X., Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis// CJASN 2012, 7:391-400.
24. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis//N Engl J Med. 2012; 367:2482–2494.
25. Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. et al. Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial//Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:2872–2879.
26. Crandall C.J., Newberry S.J., Diamant A. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures//Ann Intern Med September 2014, online pub. on www.annals.org. Doi:10.7326/M14-0317
27. Cunningham J., Zehnder D. New Vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms// Kidney International 2011; 79:702-707.
28. Di Iorio B., Molony D., Bell C. et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of open-label 24-month randomized clinical trial//Am J Kidney Dis. 2013; 62:771-778.
29. Durantou F., Rodrigues-Ortiz M.E., Duny Y et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis//Am J Nephrol 2013,37:239-248.
30. Fishbane S., Shapiro W.B., Corry D.B. et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results//Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1718–1725.
31. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population//Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1948–55.
32. Foley R.N. Chronic kidney disease: Levels of phosphorus and patient outcomes//Nat Rev Nephrol, 2011; 7:428–30.
33. Fukagawa M., Yokoyama K., Koiwa F. et al. Guidelines Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder//Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17(3): 247–288.
34. Han T., Rong G., Quan D. et al. Meta-analysis: The efficacy and safety of paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease// Biomed Research International, Vol 2013, article AD 320560, 11pages// (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/320560>)
35. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease// NICE clinical guideline 157, 2013.
36. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P. et al. Effect of calcium-based versus non- calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an update systematic review and meta-analysis//Lancet 2013; 382:1268-1277.
37. Keyzer C.A., de Borst M.H., Van Den Berg E. et al. Calcification propensity and survival among renal transplant recipients//JASN 2015, 27:1-10.
38. Ketteler M., Martin K.J., Wolf M. et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study//Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3270–3278.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)//Kidney Int 2009; 76(Suppl 113):S1–130.
40. Komaba H., Taniguchi M., Wada A. et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism//Kidney Int 2015, 88:350-359.
41. Kovesdy C.P., Quarles L.D. Fibroblast growth factor – 23: what we know, what we don't know, and what we need to know//NDT 2013, 28:2228-2236.
42. Kubo Y., Sterling L.R., Parfrey P.S. et al. Assessing the treatment effect in a randomized controlled trial with extensive non-adherence: the EVOLVE trial//Pharmaceutical Statistics 2015; (14):3: 242–251.
43. Lau W.L., Leaf E.M., Chang Hu M. et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet//Kidney Int 2012, 82:1261-1270.

44. Mann M.C., Hobbs A.J., Hemmelgarn B.R. et al. Effect of oral vitamin D analogues on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis//*Clin Kidney J* 2014, 0:1-8.
45. Moe S.M., Thadnandi R. What have we learned about CKD-MBD from EVOLVE and PRIMO trials?//*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013, 22(6):651-655.
46. Natoli J.L., Boer R., Nathanson B.H. et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis// *BMC Nephrol.* 2013;14:88./ <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/88>
47. Naylor K.L., McArthur E., Leslie W.D. et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease//*Kidney Int* 2014, 86:810-818.
48. Oates T., Pinney J.H., Davenport A. Haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: Effects on phosphate control and erythropoietin response// *Am J Nephrol.* 2011; 33:70–75.
49. Ott S. M. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density//*Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9: 681-692.
50. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis// *JAMA*, 2011; 305:1119–27.
51. Palmer S.C., Nistor I., Craig J.C. et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials// *PLoS Med* 2013; 10(4): e1001436. [//www.plosmedicine.org/article/](http://www.plosmedicine.org/article/)
52. Raggi P., Chertow G.M., Urena-Torres P.A. et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis//*Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26:1327-1339.
53. Razzague M.S.. The dualistic role of vitamin D in vascular calcification//*Kidney Int* 2011, 79:708-714.
54. Rodriguez M., Goodman W.G., Liacopoulos V. et al. The use of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism: a 10 year evidence review//*Semin Dial* 2015, Mar 8. Online pub. Doi:10.1111/sdi.12357
55. Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate//*Circ Res* 2011; 109:697–711.
56. Stenvinkel P., Larsson T.E. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging// *Am J Kidney Dis* 2013, 62:339-351.
57. Tan S-J., Smith E.R., Hewitson T.D. et al. The importance of klotho in phosphate metabolism and kidney disease//*Nephrology* 2014, 19:439-449.
58. Tentory F., McCullough K., Kilpatrick R.D. et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients//*Kidney Int*, advanced online publication, 31 July 2013, doi:10.1038/ki2013.279
59. Trombetti A., Richert L., Hadaya K. et al. Early posttransplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels//*Eur J Endocrinol* 2011; 164:839–847.
60. Urena-Torres P.A., Floege J., Hawley C.V. et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;0:1-7.
61. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21 Content of Selected Foods per Common Measure, Phosphorus, P (mg) sorted by nutrient content, 2009. Available at: www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR21/nutrlist/sr21w305.pdf (accessed 3 August 2011).
62. Wei-Chih Kan et al. Aluminum Overload: An Easily-Ignored Problem in Dialysis Patients with Hyperparathyroidism. *Hyperparathyroidism/ Edited by Dr. Gonzalo Diaz Soto. Published online 04, April, 2012; p.96.*// <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/34616.pdf>
63. Wheeler D. C., London G.M., Parfrey P.S. et al. Effects of Cinacalcet on Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis: The Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial//*J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001363 doi:10.1161/JAHA.114.001363
64. Yokoyama K., Ohkido I., Ishida M. et al. Cinacalcet for hemodialyzed patients with or without a high PTH level to control serum calcium and phosphorus: ECO (Evaluation of Cinacalcet HCl Outcome) study//*Clin Nephrol.* 2012; 78:87–92.

