


Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии

А.М. Есаян , ORCID: 0000-0002-7202-3151, e-mail: essaian.ashot@gmail.com

А.Р. Ринд, ORCID: 0000-0002-0691-8264, e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Минерально-костные нарушения, возникающие при хронической болезни почек (ХБП-МКН), – один из важнейших факторов, определяющих прогноз у пациентов на программном диализе. Синдром «ХБП-МКН» возникает еще на стадии ХБП С2, достигая максимума у пациентов с терминальной ХБП. В настоящее время центральную роль в патогенезе ХБП-МКН отводят гиперфосфатемии (т. н. фосфат-центрическая парадигма). В свою очередь, гиперфосфатемия приводит к нарастанию уровня фосфатурического гормона – фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ23). ФРФ23 вызывает ремоделирование и фиброз миокарда, почечной паренхимы, развитие кальциноза и атеросклероза сосудов. Таким образом, гиперфосфатемия опосредованно через нарастание уровня ФРФ23 – одно из важнейших проявлений прогрессирующей ХБП и значимый фактор высокой общей и кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у данного контингента пациентов. Учитывая то, что сердечно-сосудистые события являются основной причиной смертности пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии диализом, коррекция гиперфосфатемии является необходимым условием для успешного мониторинга состояния данной группы пациентов и воздействия на прогноз. В обзоре приведены основные подходы к коррекции гиперфосфатемии при ХБП, такие как коррекция питания, модификация диализных методов, а также применение фосфат-связывающих препаратов. Подробно рассмотрены преимущества бескальциевых фосфат-связывающих препаратов по сравнению с препаратами, содержащими в своем составе кальций. К терапии гиперфосфатемии следует подходить комплексно, применяя оптимальные режимы диализной терапии, обучение и контроль диетического потребления фосфатов с обязательным использованием фосфат-связывающих препаратов, обладающих наибольшей эффективностью и хорошей общей переносимостью.

Ключевые слова: гиперфосфатемия, хроническая болезнь почек, диализ, диетотерапия, фосфат-связывающие препараты, минерально-костный обмен, кардиоваскулярные осложнения

Для цитирования: Есаян А.М., Ринд А.М. Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии. *Медицинский совет*. 2020;(14):64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-64-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia

Ashot M. Essaian , ORCID: 0000-0002-7202-3151, e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Anastasiia R. Rind, ORCID: 0000-0002-0691-8264, e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Mineral-bone disorder in chronic kidney disease (CKD-MBD) is one of the most important factor determining prognosis in dialysis patients. CKD-MBD syndrome occurs at the CKD stage 2 and reaches its maximum in patients with end-stage renal disease. Currently, hyperphosphatemia plays a central role in the pathogenesis of CKD-MBD (the so-called “phosphate-centric paradigm”). In turn, hyperphosphatemia leads to an increase in the level of phosphaturic hormone – fibroblast growth factor type 23 (FGF23). FGF23 causes remodeling and fibrosis of the myocardium, renal parenchyma, the development of calcification and vascular atherosclerosis. Thus, hyperphosphatemia, indirectly, through an increase in the level of FGF23, is one of the most important manifestation of progressive CKD and a significant factor of high overall and cardiovascular morbidity and mortality in this cohort of patients. Given that cardiovascular events are the main cause of mortality in patients on renal replacement therapy with dialysis, correction of hyperphosphatemia is a prerequisite for successful monitoring of this group of patients and influencing prognosis. The review presents the main approaches for the correction of hyperphosphatemia in CKD, such as nutritional correction, modification of dialysis methods, and prescribing of phosphate binders. The advantages of calcium-free phosphate-binding agents are considered in details and had compared with effects of containing calcium phosphate binders.

The treatment of hyperphosphatemia should be approached comprehensively, using optimal dialysis therapy regimens, training and monitoring dietary phosphate consumption with the obligatory use of phosphate binders that are most effective and well tolerated.

Keywords: chronic kidney disease, bone mineral metabolism, hyperphosphatemia, cardiovascular complications, dialysis, diet, phosphate binders

For citation: Essaian A.M., Rind A.R. Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):64–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-64-69.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП-МКН) существенно влияют на выживаемость пациентов с ХБП. Особенно это актуально для пациентов, находящихся на программном диализе. Значимыми факторами риска смерти являются гипер- или гипокальциемия, гиперфосфатемия, высокий или очень низкий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), нарастание уровня фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ23) [1].

В частности, гиперфосфатемия строго коррелирует с высокой кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью (т. н. фосфат-центрическая парадигма).

Патогенез ХБП-МКН сложен и обусловлен процессами, наблюдаемыми по мере ухудшения функции почек: гиперфосфатемией и связанным с этим усиленным синтезом ФРФ23 для поддержания гомеостаза фосфора, уменьшением синтеза кальцитриола в проксимальных канальцах, нарастанием уровня ПТГ.

ФРФ23 – фосфатурический гормон, вырабатываемый остеоцитами и реализующий свои эффекты при участии трансмембранного белка klotho. ФРФ23 стимулирует секрецию ПТГ, подавляет образование кальцитриола [2].

Появились также данные об участии микроРНК в патогенезе ХБП-МКН. В частности, повышенный уровень микроРНК-21 ассоциирован с гиперпаратиреозом, а микроРНК-126 и микроРНК-210 играют роль в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза [3].

Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек (ХБП) выделяют традиционные (пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, дислипидемия, гиподинамия, генетическая предрасположенность) и нетрадиционные (оксидативный стресс, системное воспаление, нарушения метаболизма кальция/фосфатов, дефицит витамина Д, анемия, гипергомоцистеинемия, белково-энергетическая недостаточность, уремические токсины) [4]. Сердечно-сосудистая заболеваемость нарастает по мере снижения СКФ и достигает максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [5]. У таких больных, кроме увеличения выраженности вышеперечисленных факторов риска (анемии, гиперфосфатемии), также возникают новые. В частности, формирование сосудистого доступа – артерио-венозной фистулы (АВФ) приводит к увеличению объемной нагрузки на сердце, а регулярный контакт крови с диализной мембраной – к развитию хронического воспалительного стресса [6].

ХБП-МКН способствуют также развитию кальцификации стенок сосудов и клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка, выраженной артериальной гипертензии, что в конечном итоге снижает выживаемость пациентов, находящихся на программном диализе [7].

Посредством экспериментальных исследований был объяснен механизм влияния фосфатов на сердечно-сосудистую систему. Фосфаты могут напрямую способствовать сосудистой повреждению вследствие воспа-

лительных реакций на эндотелиальные гладкомышечные клетки, индукции эндотелиальной дисфункции и кальцификации. В результате этого происходит остеогенная трансформация гладкомышечных клеток в остеобласты [4, 8].

Атерогенезу способствует повышенное потребление фосфора.

Различают два типа кальциноза артерий [9]:

- интимальный кальциноз: кальциноз атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и, как следствие, их нестабильность с развитием инфаркта миокарда и внезапной смерти,

- медиакальциноз сосудов способствует потере эластичности стенок сосудов, тем самым повышая скорость пульсовой волны; характеризуется повышением артериального давления, гипертрофии левого желудочка с последующим нарастанием сердечной недостаточности, возникновением аневризм, инсультов.

У больных с ХБП С5(Д) [10] высока вероятность развития пороков сердца на фоне кальциноза клапанного аппарата сердца и зачастую инфекционного поражения створок клапанов, что может проявляться рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточностью [11].

Нарушения костно-минерального обмена достоверно влияют на отдаленную выживаемость больных на программном гемодиализе [12].

Для оценки кальциноза применяется боковая абдоминальная рентгенография с полуколичественной оценкой кальцификации брюшной аорты по методу Каурпила, ультрасонография, ЭхоКГ (кальциноз структур сердца) [13, с. 730–752]. В качестве «золотого стандарта» принят показатель Агатстона [14].

Таким образом, очевидно, что коррекция гиперфосфатемии является необходимым условием для улучшения прогноза пациентов, находящихся на программном диализе. С этой целью следует поддерживать показатели фосфорно-кальциевого обмена в пределах референсных значений [15].

В рутинной клинической практике контроль и коррекция гиперфосфатемии основывается на 4 основных принципах [16]:

- ограничение потребления фосфатов,
- удаление фосфатов диализом,
- уменьшение всасывания фосфатов фосфат-связывающими препаратами,
- профилактика и лечение почечной остеодистрофии.

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ФОСФАТОВ

Неотъемлемой частью терапии гиперфосфатемии является низкофосфатная диета [17].

Снижение потребления фосфатов является широко распространенной стратегией, помогающей контролировать гиперфосфатемию. Это основополагающая часть рекомендаций, изданных в руководствах KDIGO, с ежедневным потреблением фосфатов 800–1000 мг/сут и ежедневным потреблением белка (основного источника пищевого фосфата) 1,2 г/кг массы тела [18]. Однако сле-

дует учитывать несколько важных факторов при предложении диетического ограничения фосфатов.

1. Поскольку существует прямая связь между содержанием белка и фосфатов в потребляемой пище, особенно удобно использование фосфат-белкового коэффициента (ФБК), определяющего содержание фосфатов в миллиграммах на 1 г белка, верхним пределом которого является 12 мг/г [19].
2. Необходимо также учитывать не только содержание фосфатов в пище, но и их биодоступность. В частности, фосфат растительного происхождения хуже абсорбируется в кишечнике (обычно меньше на 50%), чем фосфат животного белка [20]. Влияние источника фосфата было изучено в исследовании, сравнивающем вегетарианскую и мясную диеты: после 1 нед. вегетарианской диеты у пациентов были меньше уровни сывороточного фосфора, более низкие уровни FGF23 по сравнению с пациентами, потреблявшими животный белок [21].
3. На уровень фосфатов влияет также способ приготовления пищи. В частности, процесс варки снижает содержание фосфатов на 40–50% [22].

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ ДИАЛИЗОМ

Существуют особенности диализного выведения фосфора: концентрация фосфора быстро снижается в первую фазу диализа, однако затем, после снижения до 40% от исходного, уровень его стабилизируется, в отличие от продолжающегося снижения уровня мочевины в крови [23]. Через 2 ч после завершения сеанса диализа уровень фосфора в сыворотке крови восстанавливается почти до исходного значения.

При этом увеличение площади и проницаемости диализатора имеет ограниченные возможности в повышении клиренса фосфатов из-за их преимущественно внутриклеточного содержания и медленного перемещения между секторами тела, приводя к выраженному эффекту рикошета [24].

Имеются данные о достоверном снижении преддиализного уровня неорганического фосфора и фосфорно-кальциевого произведения при использовании сукцинат-содержащего диализного раствора [25].

Пожалуй, лишь увеличение частоты диализных сессий (например, ежедневный 2-часовой гемодиализ) или их удлинение (домашний ночной диализ) позволяет существенно снизить уровень фосфора неорганического сыворотки крови [26]. Тем не менее ни тот ни другой подход не получили широкого распространения в силу экономических и организационных сложностей.

Наиболее эффективно выводится фосфор при применении метода гемодиализации [27]. В то же время перитонеальный диализ не имеет преимуществ перед гемодиализом по эффективности выведения фосфатов из организма [28].

Также у пациентов должны быть предприняты все возможные усилия для сохранения остаточной функции

почек, поскольку она способствует почечному клиренсу растворенных веществ, включая фосфаты [29].

В целом в подавляющем большинстве случаев коррекция диеты и диализом не обеспечивает адекватный контроль фосфатемии ввиду организационных и технических ограничений и низкой комплаентности пациентов (частое нарушение диеты) [30].

ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

У диализных пациентов даже при условии строгого соблюдения пациентами диеты и качественного диализа без применения эффективных фосфат-связывающих препаратов (ФСП) практически невозможно достичь адекватного контроля гиперфосфатемии. В частности, в крупном исследовании COSMOS, проведенном в 2005–2007 гг. и включавшем диализные центры из 20 европейских стран, только у 52% диализных пациентов был достигнут контроль сывороточного уровня фосфатов в пределах целевых значений, рекомендованных KDOQI [31]. Причем показатели были хуже в восточноевропейских странах, где доступ к современным ФСП на тот период был ограничен. В то же время применение ФСП ассоциируется со снижением риска общей и кардиоваскулярной летальности [32].

Различают кальций-содержащие и не содержащие кальций ФСП (табл. 1).

- Таблица 1. Фосфат-связывающие препараты
- Table 1. Phosphate binders

Группы препаратов	Активная субстанция	Торговое название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат + магний карбонат	ОсваРен®
Не содержащие кальций	Лантан карбонат Севеламер гидрохлорид Севеламер карбонат Алюминий гидроксид Железа оксигидроксид	Фосренол® Ренагель® Селамерекс® Алмагель®* Вельфоро 500®

* Off-label (не по инструкции).

К кальций-содержащим ФСП относятся кальция ацетат и кальция карбонат, а также осварен (кальций ацетат + магний карбонат).

Указанные препараты используются при гиперфосфатемии у пациентов с гипокальциемией или уровнем сывороточного кальция в пределах целевого диапазона. Они характеризуются оптимальным соотношением «цена/эффективность», поэтому часто применяются в качестве стартовой линии терапии. Однако наличие кальция в составе препарата может способствовать развитию и/или прогрессированию внекостной кальцификации и нарушению обмена костной ткани, повышается риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ХБП [33].

Кальциевые ФСП не следует применять при:

- гиперкальциемии,
- кальцификации сосудов и тканей,
- персистирующем низком уровне ПТГ,
- адинамической болезни кости,
- лечении препаратами активного витамина Д.

Тем не менее их применение следует рассмотреть при приеме кальциемиметиков.

Согласно обновленным рекомендациям KDIGO по ХБП-МКН 2017, у взрослых больных с ХБП С5(Д), получающих фосфат-снижающую терапию, предлагается ограничивать дозы кальций-содержащих ФСП не только при стойкой или рецидивирующей гиперкальциемии, но и при нормальном уровне фосфатов [34].

Не содержащие кальций ФСП являются препаратами выбора для долгосрочной терапии гиперфосфатемии. Это обосновывается их явными преимуществами, по сравнению с кальций-содержащими ФСП, относительно кардиопротекции и снижения общей летальности у пациентов с ХБП (табл. 1). В частности, метаанализ, включавший 11 открытых рандомизированных исследований ($n = 4\ 622$) выявил 22%-ное снижение смертности от всех причин среди пациентов, получавших бескальциевые ФСП – севеламер (10 исследований; $n = 3\ 268$) и лантана карбонат (одно исследование; $n = 1\ 354$), по сравнению с ФСП на основе кальция (относительный риск (ОР) 0,78; 95% ДИ 0,61–0,98) [35].

Одним из наиболее изученных не содержащих кальций ФСП является севеламер [36]. Он не абсорбируется, эффективно связывая фосфат в просвете кишечника.

В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 466 пациентов из 18 диализных центров Италии после 24-недельного (в среднем 28 ± 10 мес.) приема севеламера или кальция карбоната, установили, что в группе пациентов, получавших севеламер, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие аритмий сердца была существенно ниже, чем среди тех, кто получал карбонат кальция (ОР – 0,06; 95% ДИ 0,01–0,25; $p < 0,001$). Похожие результаты были получены в отношении всех причин кардиоваскулярной и общей летальности [37].

В более позднем метаанализе, включившем 12 564 диализных пациента из исследований DOPPS фазы 3 и 4 (2005–2011 гг.), из которых 2 606 получали севеламер, оценивали общую выживаемость среди тех, кто исходно не получал ФСП или принимал карбонат кальция. Общая летальность пациентов на терапии севеламером оказалась ниже на 14% [38].

Первоначально севеламер выпускался в виде гидрохлорида, но в последующем была разработана улучшенная формула – севеламера карбонат (отечественный препарат Селамерекс, «Сотекс»).

Севеламера карбонат, в отличие от таблетированного севеламера гидрохлорида (прием суточной дозы в 3 приема), зарегистрирован не только в виде таблеток, но и в более удобной для применения форме – в виде порошка (суточная доза – в один прием).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у диализных пациентов обе формулы

препарата были эквивалентны в плане снижения уровня фосфора в плазме крови, повышения уровня интактного ПТГ, одинаково не влияли на уровень кальция в сыворотке крови. Однако при применении севеламера карбоната достигался дополнительный положительный эффект – увеличение бикарбонатов в плазме крови [39].

Севеламера карбонат может быть предпочтителен у пациентов с риском метаболического ацидоза, что, по-видимому, особенно актуально у пациентов на додиализной стадии ХБП.

В рандомизированном клиническом исследовании RA21 [40] при сравнении железа (III) оксигидроксида (РА21) с севеламера карбонатом были получены сопоставимые результаты по коррекции гиперфосфатемии, однако в группе севеламера карбоната отмечалась меньшая частота отмены препарата вследствие возникновения нежелательных явлений (6,6 и 15,7% соответственно). Умеренная преходящая диарея и гиперфосфатемия чаще наблюдались в группе РА21, а тошнота и запоры – в группе севеламера карбоната.

Чрезвычайно важным фактором прогрессирования ХБП-МКН является нарастающее повышение уровня ФРФ23 – один из важнейших факторов риска смерти у пациентов на программном гемодиализе [41].

В posthoc-анализе рандомизированного клинического исследования РА21 [40], предпринятом теми же авторами, после 24-недельного лечения железа (III) оксигидроксидом или севеламера карбонатом ($n = 710$ и $n = 349$ соответственно), были отобраны 549 пациентов, которые продолжали лечение в течение 28 нед. Терапия обеими ФСП к концу 1 года наблюдения привела к значимому, стойкому снижению в объединенной группе сывороточного фосфора на 30% ($p < 0,001$) и среднего уровня ФРФ23 на 64% ($p < 0,001$).

При анализе параметров ХБП-МКН в каждой группе по отдельности статистически значимых различий между железа (III) оксигидроксидом и севеламера карбонатом в отношении уровней сывороточного фосфора, ФРФ23, интактного ПТГ и общего кальция не было установлено.

Таким образом, можно констатировать, что севеламера карбонат – эффективный ФСП с хорошим профилем безопасности, малым числом побочных эффектов. Данный препарат имеет благоприятные плейотропные эффекты: уменьшение риска сосудистой кальцификации, снижение уровней проатерогенных липопротеидов низкой плотности, противовоспалительный эффект – снижение уровня провоспалительных цитокинов. Среди недостатков: риск абсорбции некоторых витаминов. Также севеламер можно принимать на додиализной стадии, что обеспечивает преимуществом терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные возможности лечения, до сих пор гиперфосфатемия и связанные с нею минерально-костные нарушения представляют собой трудно-разрешимую проблему в терапии больных ХБП.

● **Таблица 2.** Сводная информация по ФСП

● **Table 2.** Phosphate binders summary

Препарат	Торговое название	Состав	Преимущества	Недостатки
Алюминий-содержащие ФСП	Алмагель®	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	Эффективен Доступен	Назначение off-label Не зарегистрирован у пациентов с ХБП С5(Д) Алюминиевая токсичность Кумулятивный эффект
Кальция карбонат		400 мг Са в 1 г препарата	Эффективен Доступен	Риск гиперкальциемии Внекостная кальцификация Адинамическая болезнь кости Супрессия ПТГ
Кальция ацетат		250 мг Са в 1 г препарата	Эффективен Доступен	Риск гиперкальциемии Внекостная кальцификация Адинамическая болезнь кости Супрессия ПТГ
Кальция ацетат/магния карбонат	ОсваРен®	110 мг Са и 60 мг Mg в 1 таблетке	Эффективен Меньше риск перегрузки Са	Риск гипермагниемии
Севеламера карбонат	Селамерекс®	Анионообменный полимер	Эффективен Улучшает липидный профиль Уменьшает кальцификацию сосудов	Запоры Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов
Севеламера гидрохлорид	Ренагель®			
Лантана карбонат	Фосренол®	500, 750, 1000 мг лантана в 1 таблетке	Эффективен	Накопление в костной ткани
Комплекс железа оксигидроксида	Вельфоро 500®	500 мг железа в 1 таблетке	Самая высокая фосфат-связывающая способность Низкое межлекарственное взаимодействие	Преходящая диарея

Необходимо проводить терапию гиперфосфатемии комплексно, применяя оптимальные режимы диализной терапии, обучение и контроль диетического потребления фосфатов с использованием ФСП, обладающих наибольшей эффективностью и хорошей общей переноси-

мостью. В сводной табл. 2 представлена характеристика различных ФСП.



Поступила / Received: 04.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 20.08.2020

Принята в печать / Accepted: 21.08.2020

— **Список литературы / References**

- Barreto F., Barreto D., Massy Z., Druke T. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1043–1056. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.002.
- Edmonson D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nature Reviews Nephrology.* 2020;16(1):7–19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.
- Metzinger-Le Meuth V., Burtsey S., Maitris P., Massy Z., Metzinger L. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: Biomarkers and innovative drugs. *Molecular Basis of Disease.* 2017;1863(1):337–345. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.10.027.
- Martínez-Moreno J.M., Herencia C., de Oca A.M., Díaz-Tocados J.M., Vergara N., Gómez-Luna M.J. et al. High phosphate induces a pro-inflammatory response by vascular smooth muscle cells and modulation by vitamin D derivatives. *ClinSci (Lond).* 2017;131(13):1449–1463. doi: 10.1042/CS20160807.
- Kendrick J., Kestenbaum B., Chonchol M. Phosphate and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):113–119. doi: 10.1053/j.ackd.2010.12.003.
- Six I., Maizel J., Barreto F.C., Rangrez A.Y., Dupont S., Slama M. et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res.* 2012;96(1):130–139. doi: 10.1093/cvr/cvs240.
- Faul C., Amaral A.P., Oskoui B., Hu M.-C., Sloan A., Isakova T. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122.
- Santamaria R., Diaz-Tocados J.M., Pendon-Ruiz de Mier M.V., Robles A., Salmeron-Rodriguez M.D., Ruiz E. et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. *Sci Rep.* 2018;8:13701. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32065-2>.
- Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M., Towler D.A. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2011;109(6):697–711. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
- Floege Ju. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol.* 2016;29:329–340. doi: 10.1007/s40620-016-0266-9.
- Ketteler M., Wüthrich R.P., Floege J. Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease—challenges and solutions. *Clin Kidney J.* 2013;6(2):128–136. doi: 10.1093/ckj/sfs173.
- Detrano R., Guerci A.D., Carr JJ., Bild D.E., Burke G., Folsom A.R. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336–1345. doi: 10.1056/NEJMoa072100.
- Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н. и др. Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. В: Шиллов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. (ред.). *Нефрология. Национальные рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 730–751.
- Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н. et al. Treating mineral and bone disorders in CKD. In: Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. (eds.). *Nephrology: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. С. 730–751. (In Russ.)
- 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. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318261f7fe.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;7(1):1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- Gallieni M., De Luca N., Santoro D., Meneghel G., Formica M., Grandaliano G. et al. Management of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. *J Nephrol.* 2016;29:71–78. doi: 10.1007/s40620-015-0215-z.
- Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R., Kovessy C.P., Bross R., Shinaberger C.S. et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):519–530. doi: 10.2215/CJN.06080809.
- Cupisti A., Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):180–190. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.018.
- Karp H., Ekholm P., Kemi V., Ikonen S., Hirvonen T., Närkki S., Lamberg-Allardt C. Differences among total and in vitro digestible phosphorus content of plant foods and beverages. *J Ren Nutr.* 2012;22(4):416–422. doi: 10.1053/j.jrn.2011.04.004.
- Jones W.L. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr.* 2001;11(2):90–96. doi: 10.1016/s1051-2276(01)38751-4.
- Benini O., D'Alessandro C., Gianfaldoni D., Cupisti A. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a renal and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(4):303–308. doi: 10.1053/j.jrn.2010.06.021.
- Bump M. Organic phosphorus versus inorganic phosphorus: empowering adult kidney patients with nutrition education. *J Ren Nutr.* 2016;26(5):E31–E33. doi: 10.1053/j.jrn.2016.05.002.
- Daugirdas J.T., Chertow G.M., Larive B., Pierratos A., Greene T., Ayus J.K. et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *JASN.* 2012;23(4):727–738. doi: 10.1681/ASN.2011070688.
- Culleton B.F., Walsh M., Klarenbach S.W., Mortis G., Scott-Douglas N., Quinn R.R. et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(11):1291–1299. doi: 10.1001/jama.298.11.1291.
- Смирнов А.В., Лазеба В.А., Сапожников Д.Б. *Раствор для бикарбонатного диализа.* Патент RU 2521361. 2012. Режим доступа: <https://findpatent.ru/patent/252/2521361.html>.
- Смирнов А.В., Лазеба В.А., Сапожников Д.Б. *Bicarbonate dialysis solution.* Patent RU 2521361. 2012. (In Russ.) Available at: <https://findpatent.ru/patent/252/2521361.html>.
- Lockridge R.S., Spencer M., Craft V., Pipkin M., Campbell D., McPhatter L. et al. Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int.* 2004;8(1):61–69. doi: 10.1111/j.1492-7555.2004.00076.x.

27. McCullough P.A., Sandberg K.R., Dumler F., Yanez J.E. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol.* 2004;17(2):205–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293519/>.
28. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):667–668. doi: 10.1093/ndt/gfl593.
29. Savica V., Galò L.A., Monardo P., Santoro D., Bellinghieri G. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2065–2068. doi: 10.1093/ndt/gfl289.
30. Van Camp Y.P., Vrijens B., Abraham I., Rompaey B.V., Elseviers M.M. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol.* 2014;27:673–679. doi: 10.1007/s40620-014-0062-5.
31. Fernández-Martín J.L., Carrero J.J., Benedik M., Bos W.J., Covic A., Ferreira A. et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1922–1935. doi: 10.1093/ndt/gfs418.
32. Fissell R.B., Karaboyas A., Bieber B.A., Sen A., Li Y., Lopes A.A. et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: findings from the DOPPS. *Hemodial Int.* 2016;20(1):38–49. doi: 10.1111/hdi.12315.
33. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P., Craig J.C., Vecchio M., Elder G.J., Strippoli G.F.M. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(8):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3.
34. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C.A., McCann L. et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Int Med.* 2018;168(6):422–430. doi: 10.7326/M17-2640.
35. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):232–244. doi: 10.2215/CJN.06800615.
36. Isakova T., Block G. The phosphate bucket list. *Kidney Int.* 2018;93(5):1033–1035. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.010.
37. Di Iorio B., Molony D., Bell C., Cucciniello E., Bellizzi V., Russo D., Bellasi A. Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):771–778. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.023.
38. Komaba H., Wang M., Taniguchi M., Yamamoto S., Nomura T., Schaubel D.E. et al. Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1489–1497. doi: 10.2215/CJN.13091216.
39. Delmez J., Block G., Robertson J., Chasan-Taber S., Blair A., Dillon M., Bleyer A.J. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386–391. doi: 10.5414/cnp68386.
40. Floege J., Covic A. C., Ketteler M., Rastogi A., Chong E.M.F., Gaillard S. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):638–647. doi: 10.1038/ki.2014.58.
41. Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584–592. doi: 10.1056/NEJMoa0706130.

Информация об авторах:

Есяян Ашот Мовсесович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Ринд Анастасия Рауфовна, аспирантка кафедры нефрологии и диализа, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com

Information about the authors:

Ashot M. Essaian, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nephrology and Dialysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: essaian.ashot@gmail.com

Anastasiia R. Rind, student of the Department of Nephrology and Dialysis, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com