

and anergy in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31 (5): 848–852.

87. Yang C.W., Lee J.H., Kim Y.G. et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient: case report and review of the literature. Nephron 1996; 72 (4): 690–692.

88. Zambardi G., Druetta A., Roure C. et al. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infections by an ELISA-like detection of polymerase chain reaction products. Mol Cell Probes 1995; 72: 91–99.

## Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D

**Г.В. Волгина**

**Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ, Москва**

### Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. The treatment with active metabolites of vitamin D

**G.V. Volgina**

*Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фосфорно-кальциевый гомеостаз, гиперпаратиреоз, витамин D.*

За последнее десятилетие существенно изменилось понимание патофизиологических процессов, ведущих к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Вторичный гиперпаратиреоз является частым и грозным осложнением ХПН и развивается в результате относительного или абсолютного дефицита кальцитриола (КТ) и нарушения гомеостаза кальция и фосфора [67, 78, 85].

#### Патогенез вторичного гиперпаратиреоза

В патогенезе ВГПТ можно выделить несколько звеньев: уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови ( $Ca^{2+}$ ); уменьшение синтеза и активности КТ; повышение содержания фосфора в плазме; снижение чувствительности паращитовидных желез (ПЩЖ) к действию КТ и кальция; развитие резистентности органов-мишеней к действию паратиреоидного гормона (ПТГ) [82]. Взаимодействие перечисленных механизмов развития ВГПТ при ХПН представлено на рис. 1.

Уровень общего и ионизированного кальция в плазме и в клетках находится преимущественно в зависимости от состояния и функции трех структур организма: костного аппарата, почек и тонкого кишечника. Функ-

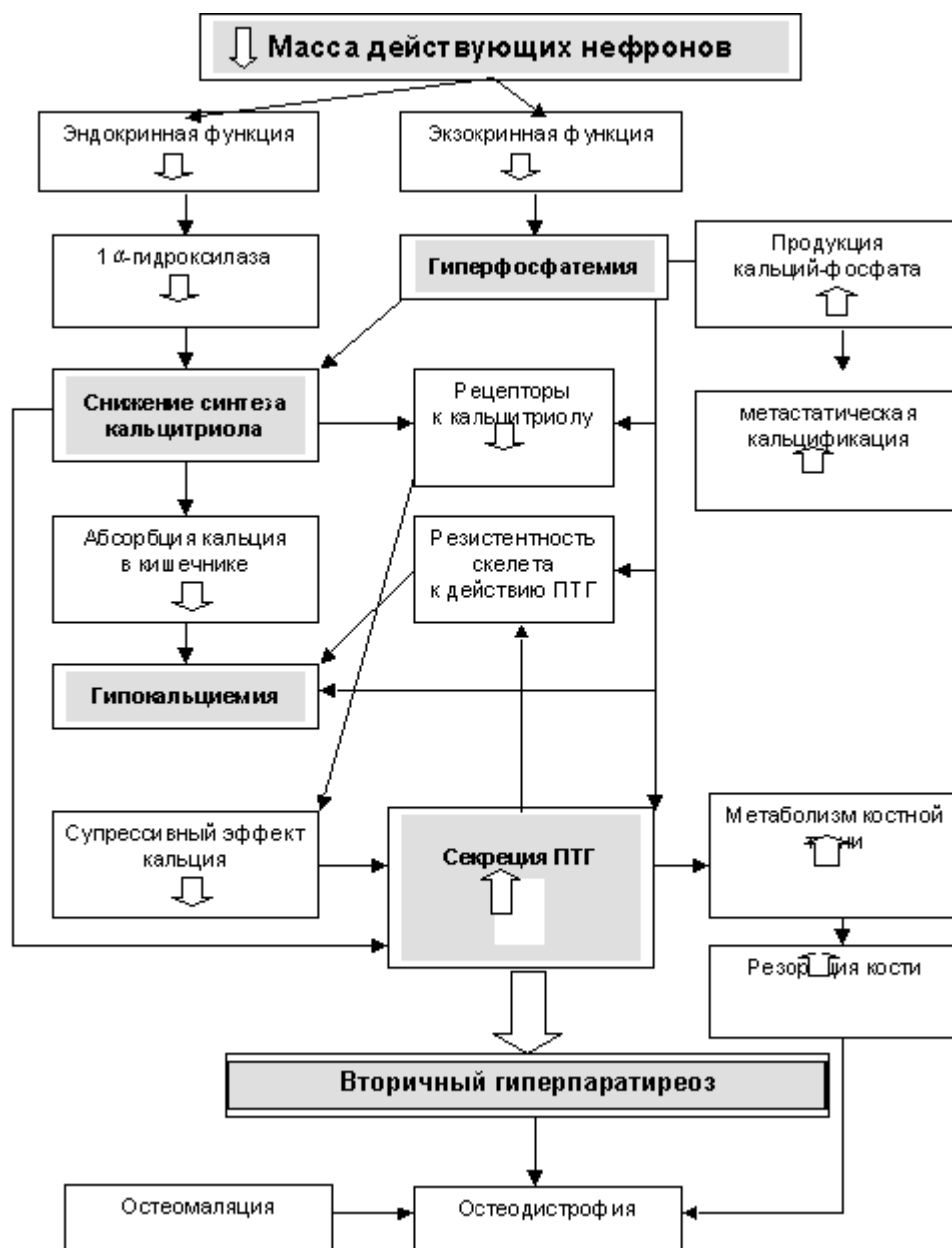
ции этих органов в поддержании кальциевого баланса определяются, главным образом, тремя гормонами: ПТГ, кальцитонином и КТ [10, 45] (рис. 2).

Паратиреоидный гормон, кальцитонин и кальцитриол на одних этапах кальциево-фосфорного обмена оказывают однонаправленное действие (гиперкальциемическое действие ПТГ, КТ; гипофосфатемическое ПТГ и кальцитонина), на других – противоположное (активация резорбции костей под влиянием ПТГ и ее торможение кальцитонином). От уровня данных гормонов в крови зависят характер и интенсивность обмена Са и поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза [1, 2].

**Кальцитриол** – активная форма витамина D ( $1,25(OH)_2D_3$ ) является ключевым регулятором паратиреоидной функции [3], стимулируя синтез Са-связывающего белка, способствует аккумуляции Са клетками слизистой тонкого кишечника и костной ткани. Активируя  $1\alpha$ -гидроксилазу проксимальных канальцев почек, ПТГ способствует синтезу  $1,25(OH)_2D_3$ , вместе с которым усиливает всасывание Са в кишечнике. Кроме того, витамин D как бы подготавливает ситуацию для реализации действия ПТГ, который стимулирует выход аккумулированного  $Ca^{2+}$  из клеток в кровь.

Уменьшение почечного синтеза КТ при заболеваниях почек уже в начальной стадии почечной недостаточ-

**Адрес для переписки:** 123182 г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корп. 3. ГКБ № 52, 1 отделение нефрологии  
**Телефон:** 196-19-51. Волгина Галина Владимировна  
**E-mail:** volginagv@mail.ru



**Рис. 1. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза и ренальной остеодистрофии при хронической почечной недостаточности**

ности, когда уровень кальция и/или фосфора остается в пределах нормальных значений, приводит к повышению продукции ПТГ и увеличению его сывороточной концентрации [27, 83, 84]. Увеличение концентрации ПТГ возникает у некоторых больных еще при клиренсе креатинина от 60 до 80 мл/мин [73].

Витамин D и его метаболиты (25-гидроксивитамин D и 1,25-дигидроксивитамин D), действуя через рецепторы витамина D, уменьшают уровень иРНК гормона паращитовидной железы; гипокальциемия увеличивает уровень этой иРНК [70]. Метаболиты витамина D непосредственно ингибируют массу паратиреоидных клеток. Гипокальциемия стимулирует рост клеток ПЩЖ независимо от противоположного действия метаболитов витамина D. Нарушения в этих процессах вызывают гиперпаратиреозидизм [4, 5, 18, 20, 47, 61, 64].

При выпадении функции почек нарушается регу-

ляция кальция и фосфора. Продолжающийся синтез и высвобождение ПТГ отражают неспособность физиологических механизмов контроля восстанавливать необходимый баланс [44].

Дефицит КТ вызывает снижение всасывания кальция и фосфора в кишечнике и уменьшение супрессивного эффекта на синтез и секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи, действуя через свои рецепторы на клетках ПЩЖ [73, 75].

Существует несколько механизмов нарушения регуляции кальция ПТГ. Центральным звеном гомеостатической регуляции Ca являются ПЩЖ, продуцирующие ПТГ, но и Ca регулирует функцию ПЩЖ, воздействуя через недавно клонированные Ca-чувствительные рецепторы по распространенному принципу обратной связи: гиперкальциемия подавляет синтез ПТГ, а гипокальциемия, наоборот, способствует секреции гормона [12, 13, 14, 68].

Ca-рецепторы принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов [14, 53]. Кроме клеток ПЩЖ они обнаружены во многих клетках тканевой организма: в кальцитонин-секретирующих C-клетках щитовидной железы, в нефронах почек, в определенных участках тканей мозга, в клетках костной ткани и др. Активация этих рецепторов ведет к G-протеиноопосредованной стимуляции фосфолипазы C, в результате чего повышается уровень инозитол-1,3,5-трифосфата, способствующего мобилизации Ca из внутриклеточных депо и накоплению цитозольного Ca<sup>2+</sup>. Также активация Ca-рецепторов ингибирует аккумуляцию внутриклеточного цАМФ [12].

Это означает, что для подавления аденилатциклазной активности клеток ПЩЖ, а следовательно, и синтеза ПТГ, требуется большая концентрация Ca. В других работах, где авторы не обнаружили изменения «контрольной точки», было предположено наличие прямого действия Ca на плазму клеток ПЩЖ. Частично этот эффект объясняется влиянием Ca<sup>2+</sup> на мембранный потенциал паратиреоидных клеток [29, 43].

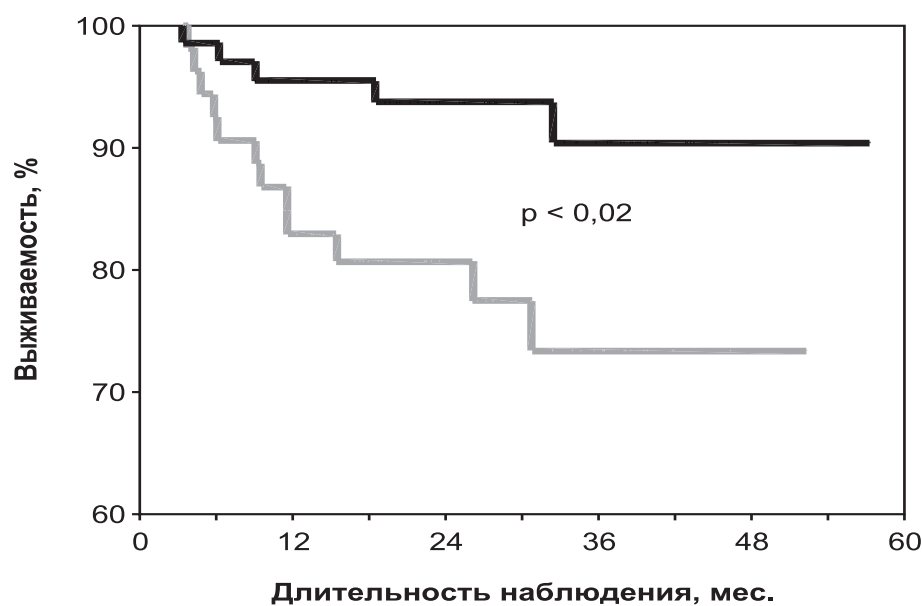


Рис. 2. Регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза (Brown E.M. et al. N Engl J Med 1995; 333: 234–240)

В разных органах через Ca-рецепторы осуществляются те или иные регулирующие воздействия ионизированного внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . В ПЩЖ внеклеточный ионизированный  $\text{Ca}^{2+}$  (1 ммоль/л) определяет «контрольную точку» (set-point) высвобождения ПТГ, контролирует синтез и секрецию гормона, изменения которых зависят от малейших колебаний  $\text{Ca}^{2+}$  плазмы, регулирует скорость деградации ПТГ в ПЩЖ [12, 14, 44].

В почках через Ca-рецепторы регулируется экскреция Ca, которая возрастает при повышении уровня  $\text{Ca}^{2+}$  плазмы. Нарушение экспрессии этих рецепторов играет роль в патогенезе ВГПТ. Кроме того, активация Ca-рецепторов, возможно, лежит в основе контроля синтеза КТ почками в результате изменения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  плазмы и независимо от ПТГ [100]. Kifor O. et al., используя иммунохимические методы, продемонстрировали снижение количества Ca-рецепторов в ПЩЖ у пациентов с уремией, что способствует снижению чувствительности к Ca ПЩЖ [43]. Особенно резкое уменьшение числа Ca-рецепторов наблюдалось в узлах гиперплазии ПЩЖ [12, 30]. Описанные механизмы ведут к усилению секреторной активности ПЩЖ, повышению уровня ПТГ и клинике ВГПТ.

Ca-рецепторы низкоспецифичны и могут активироваться двух- и трехвалентными ионами. Сродство Ca-рецепторов к  $\text{Mg}^{2+}$  может объяснить подавление секреции ПТГ при гипермагниемии, а также кальциурию и натрийурез, вызываемых путем активации Ca-рецепторов тубулярного аппарата почек ионами  $\text{Mg}^{2+}$  [16].

Кальцитриол подавляет транскрипцию гена ПТГ [83]. Demay M.V. et al. определили ДНК-последовательность в гене человеческого ПТГ, связанную с рецептором  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [20]. Следует подчеркнуть, что только КТ прямо подавляет транскрипцию гена ПТГ и митотическую активность клеток ПЩЖ. Кальцитриол вызывает нарушение транскрипции мРНК с пре-проПТГ и трансляцию на ПТГ, осуществляя свое действие посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами клеток-мишеней к витамину D.

Внеклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  способен подавлять транскрипцию гена ПТГ, воздействуя на участок «отрицательной регуляции» сайта начала транскрипции гена ПТГ [26, 27, 28, 29, 43, 83, 84]. Ca и фосфор регулируют синтез ПТГ на посттранскрипционном уровне, оказывая влияние на иРНК пре-проПТГ [12, 19, 87].

Ингибируя ген транскрипции ПТГ, КТ уменьшает пролиферацию клеток ПЩЖ [66] и может индуцировать апоптоз клеток [22, 23, 27]. Как известно, рецепторы к КТ регулируются самим КТ: связывание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  со своими рецепторами стабилизирует последние и увеличивает их продолжительность полужизни. В почках и ПЩЖ КТ регулирует и иРНК рецеп-

торов к КТ [65, 69].

**О влиянии фосфора** на развитие и прогрессирование ВГПТ до сих пор не существует однозначного мнения. Считают, что гиперфосфатемия играет главную роль в прогрессировании ХПН, развитии ВГПТ и ренальной остеодистрофии [49, 63, 86]. Количество фосфора, экскретируемое почками, определяется двумя процессами: ультрафильтрацией и реабсорбцией. В результате уменьшения массы действующих нефронов и, соответственно, уменьшения суммарной величины ультрафильтрации и фильтрационного заряда P, постоянство концентрации P в крови поддерживается путем снижения его реабсорбции. Этот процесс регулируется ПТГ. Однако при прогрессирующем снижении клиренса креатинина повышенный уровень ПТГ больше не может компенсировать сниженную фосфор-экскретирующую функцию почек – развивается гиперфосфатемия, которая способствует снижению ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в результате уменьшения синтеза КТ из  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижения всасывания Ca в кишечнике и метастатической кальцификации (отложение депозитов фосфата кальция в тканях) [19, 50, 70].

Последние исследования выявили дополнительные механизмы влияния гиперфосфатемии [19, 52, 87, 99]. Оказалось, что фосфор плазмы непосредственно стимулирует секрецию ПТГ и гиперплазию клеток ПЩЖ, независимо от  $\text{Ca}^{2+}$  и КТ [34, 52, 82, 86]. Установлено, что реабсорбция фосфата в проксимальных канальцах осуществляется посредством Na/Pi-сопереносчиков типа I и II, активность которых регулируется ПТГ. На клеточном уровне гомеостаз фосфата поддерживается Na/Pi транспортерами III типа [21, 82, 87].

Большой интерес представляет недавняя идентификация нового Pi-регулирующего гена klotho. С генетическим дефектом гена klotho связано развитие синдрома, напоминающего человеческое старение. Klotho-мутантные мыши имеют измененный кальций/фосфат/витамин D метаболизм с развитием гиперфосфатемии, гиперпаратиреоза и сосудистой кальцифи-

кации. Подавление гена *klotho* модулирует функцию Na/Pi транспортера III типа – гипофосфатная диета предотвращает возникновение гиперфосфатемии и ПТГ [46, 101].

Другой механизм действия гиперфосфатемии – прямое влияние на КТ-рецепторы и нарушение связывания КТ его же рецепторами. Развивается резистентность КТ-рецепторов к действию гормона и с увеличением уровня P снижается связывание КТ с рецепторами. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Ca-рецепторов [11], через которые Ca может стимулировать синтез КТ в почках, и ингибирует  $1\alpha$ -гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина D [19].

Гиперфосфатемия увеличивает риск сосудистой кальцификации, которая связана с повышением АД, гиперкинетической циркуляцией, увеличением работы сердца, высоким стрессом артериальной стенки [31, 49, 54, 63, 74] и кардиоваскулярной летальностью [8, 29].

**Эффект ПТГ** реализуется через взаимодействие с клеточными рецепторами. В настоящее время открыто два типа данных рецепторов. Рецепторы первого типа являются общими для ПТГ и белков семейства ПТГ (или ПТГ-связанных белков – ПТГсБ) [17, 42].

Последние считаются важнейшим регулирующим фактором роста и дифференцировки клеток. Они кодируются одним общим с ПТГ геном, но имеют более сложную организацию. Существуют три изоформы ПТГсБ. В отличие от ПТГ, ПТГсБ в нормальном физиологическом состоянии не циркулируют, а действуют ауто- или паракринно (на саму секретирующую клетку или на близлежащие клетки). По последним данным обнаружено и интракринное влияние ПТГсБ [91, 93].

ПТГ/ПТГсБ рецепторы типа 1 принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов. Они обнаружены в различных органах и тканях: почках, костях, гладко-мышечных клетках сосудов и т. д. Однако эффекты ПТГ и ПТГсБ в различных тканях варьируют [41, 42, 92].

Это достигается благодаря способности ПТГ и ПТГсБ воздействовать через рецепторы на разнообразные вторичные мессенджеры. Наиболее хорошо изученным механизмом действия ПТГ является аденилатциклазный путь: через G-белки активируется аденилатциклаза, накапливается цАМФ, который посредством цитоплазматических и ядерных протеинкиназ регулирует клеточные биосинтетические процессы. Так, например, в остеоцитах ПТГ тормозит синтез структурных белков, способствует высвобождению гидролитических ферментов, вызывая солубилизацию нерастворимых солей кальция. На интерстициальные клетки и остеокласты ПТГ действует косвенно, посредством паракринных и других факторов, продуцируемых остеобластами. С другой стороны, ПТГ может оказывать свои эффекты через фосфоинозитидный путь. Главными «посредниками» последнего являются фосфолипаза C (этот путь, в определенном смысле, антагонистичен аденилатциклазному), кальмодулин. Предполагают, что направленность действия ПТГ может зависеть от соотношения концентраций цАМФ и кальмодулина и определяется фенотипом клетки и строением G-белков [93].

ПТГ-рецепторы второго типа, открытые недавно, были обнаружены в тканях мозга, яичек, в плаценте

и гладкомышечных клетках. Они не чувствительны к ПТГсБ, но активируются лигандом, продуцируемым гипоталамусом. Роль этих рецепторов до конца не выяснена [93, 97].

Паращитовидные железы при уремии теряют чувствительность к Ca и КТ в результате потери рецепторов, причем гиперфосфатемия уменьшает и Ca-, и КТ-рецепторы [28, 70], а секреция ПТГ становится постоянно высокой [24]. Также обнаружено, что чем больше размеры ПЩЖ, тем меньше в них рецепторов к КТ [28, 30]. Таким образом, повышенный уровень фосфора может влиять на снижение рецепторов к КТ через увеличение размеров ПЩЖ.

Начальный этап действия ПТГ на эффекторные клетки – стимуляция вхождения в них  $Ca^{2+}$  из тканевой жидкости – предшествует дальнейшему гиперкальциемическому действию ПТГ. При вызванном хронической уремии ВГПТ наблюдается именно повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , то есть хроническое действие ПТГ напоминает первую фазу активности гормона. Повышение уровня цитоплазматического  $Ca^{2+}$  из-за избыточной секреции ПТГ было продемонстрировано у больных с уремией: повышение Ca тромбоцитов коррелировало с плазменной концентрацией ПТГ [56, 57, 72]. Qing D.P. и соавт. на модели уремических крыс выявили повышенную концентрацию  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах, вызывающую ингибирование инсулиноподобного фактора роста-1 – стимулированного синтеза белка. Этот процесс регрессировал после ПТЭ [77].

Таким образом, наиболее важным механизмом действия ПТГ, поддерживающим высокую концентрацию  $Ca^{2+}$  в клетках, считается повышенное поступление внеклеточного  $Ca^{2+}$  в цитоплазму – эффект, который может имитироваться ионофорами Ca и блокироваться верапамилом [40, 57, 89]. В результате взаимодействия ПТГ со своими ПТГ/ПТГсБ рецепторами первого типа, G-протеин-опосредованной стимуляции аденилатциклазы в клетке из АТФ образуется цАМФ, который поддерживает в открытом состоянии Ca-каналы, обеспечивая увеличение поступления в клетку внеклеточного  $Ca^{2+}$  [42]. По другим данным, в некоторых клетках ПТГ через цАМФ-опосредованные реакции ингибируются потенциал-зависимые Ca-каналы  $\alpha$ -типа [99].

С другой стороны, ПТГ может активировать фосфоинозитид-кальциевую систему. Второй посредник этого пути – 1,4,5-инозитолтрифосфат (IP3) способствует мобилизации  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, тем самым опять же способствуя увеличению внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Как уже упоминалось, тип реакции, запускаемой в результате взаимодействия ПТГ с ПТГ/ПТГсБ-рецептором, зависит от фенотипа клетки и строения G-белков [2, 93].

Кроме того, увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  под влиянием ПТГ связано и с нарушением вытеснения последнего из клетки. Как было обнаружено Smogorzewski M. и соавт. [88], ПТГ разобщает окислительное фосфорилирование и тем самым уменьшает продукцию АТФ. В результате этого ослабляется действие  $Na^+$ - $K^+$ -АТФ-азы и  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы (а увеличение  $Na^+$  ведет к снижению вытеснения  $Ca^{2+}$  из клетки). Механизм угнетения  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -«обменника» под влиянием ПТГ не ясен.

Все эти реакции приводят к длительному повышению внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и объясняют токсические

реакции, наблюдаемые при уремии ВППТ. Любопытно отметить, что часть эффектов очень высоких концентраций ПТТ подобны влияниям местных гормонов – ПТТсБ [94].

Возникновение резистентности скелета к действию ПТТ при ХПН в настоящее время объясняют нарушением регуляции и функционирования ПТТ/ПТТсБ-рецепторов [48]. В результате этого снижается процесс ремоделирования кости [35]. При уремии клетки кости становятся нечувствительными к 1,34-ПТТ, как было показано на крысах с уремией. Данный механизм также вносит свой вклад в развитие ВППТ [35, 48, 76].

Помимо вышеуказанных факторов, на синтез и секрецию ПТТ влияют также другие системные и местные факторы: метаболический ацидоз, интоксикация алюминием, глюкокортикоиды, катехоламины, эстрогены, ретиноиды и другие.

В результате снижения уровня КТ, доказанного уменьшения числа КТ-рецепторов на клетках ПЩЖ и развития их резистентности к действию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , гиперфосфатемии, хронической сверхстимуляции синтеза ПТТ прогрессивно **увеличивается масса паразитовидной железы** [25, 59]. Паратиреоидные клетки начинают пролиферировать [28], и начальный рост ПЩЖ поликлонален, что приводит к диффузной гиперплазии ПЩЖ [6, 25, 59].

По мере снижения числа рецепторов к КТ клетки с наиболее выраженным процессом пролиферируют быстрее, в результате чего возникают узлы гиперплазии. Прогрессирующая гиперплазия ПЩЖ связана с доказанным моноклональным ростом [26, 27, 66, 95]. Причина прогрессии от ранней многоклоновой вторичной гиперплазии паразитовидной железы к более позднему моноклональному или олигоклональному опухолям плохо понят [6, 68] и, возможно, связан с уменьшением фенотипической экспрессии рецепторов КТ [26, 27]. Возникающий нодулярный рост в диффузно-гиперплазированной ткани паразитовидных желез является критерием третичного гиперпаратиреоза. В клетках узловых образований нарушен контроль высвобождения ПТТ в зависимости от уровня кальция. В узлах гиперплазии рецепторы к КТ практически нет. Этим частично объясняется отсутствие эффекта к действию активных метаболитов витамина D [25, 26].

Регрессия гиперплазии паразитовидных желез у пациентов с ХПН возможна либо при адекватном медикаментозном лечении, либо после успешной трансплантации почки. Это медленный процесс, происходящий посредством апоптоза, а не некроза. После трансплантации почки (при исчезновении почечной недостаточности) поликлональная гиперплазия может регрессировать, тогда как моноклональный опухолевый рост будет продолжаться [60].

Так как ПТТ воздействует на клеточную сигнальную систему, присутствующую в организме почти повсеместно, – внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$ , то нет ничего удивительного в обнаружении рецепторов ПТТ/ПТТсБ во многих органах, которые раньше не считались «мишенями» действия этого гормона [41, 42, 93]. Паратиреоидный гормон, помимо известных нарушений кальциево-фосфорного метаболизма, через Ca-зависимые механизмы оказывает влияние на функции многих органов и систем, вызывая при уремии **плейотропную органную**

**дисфункцию**. Так, гиперсекреция ПТТ способствует развитию ренальной остео дистрофии, уремии кардиомиопатии, кальцификации миокарда, клапанов сердца и проводящей системы, внескелетной кальцификации, артериальной гипертензии, атеросклероза, васкулопатии, энцефалопатии, влияет практически на все клетки гемопоэза, нарушение секреции инсулина, которые не реагируют на диализную терапию, но неразрывно связаны, по крайней мере частично, с избыточной концентрацией ПТТ [9, 31, 55, 71, 74, 81, 90].

### Диагностика вторичного гиперпаратиреоза

Диагностика ВППТ базируется на определении уровня ПТТ в сыворотке крови. В плазме ПТТ быстро подвергается протеолизу на высокоактивный аминоконцевой пептид и неактивный карбокси-концевой пептид. Последний длительное время циркулирует в крови и в норме 60% его выводится почками. При почечной недостаточности в сыворотке накапливаются карбокси-концевые фрагменты ПТТ, и определяемый уровень ПТТ оказывается искусственно завышенным. Наиболее достоверным является определение интактного ПТТ (1-84 ПТТ) по двум фрагментам молекулы. Уровень иПТТ определяют путем радиоиммунологического анализа (РИА) или иммунохимического анализа (методом флюоресцирующих антител – МФА). Оба метода дают сходные результаты, но МФА выполняется быстрее и не требует применения радиоактивных материалов.

Эмпирически доказано, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне содержание иПТТ у пациентов с ХПН должно быть в 2–3 раза выше, чем у здоровых лиц, что составляет от 120 до 200 пг/мл. Диагноз вторичного гиперпаратиреоза ставится пациенту с ХПН при уровне ПТТ 200 пг/мл и более и/или выявлении ренальной остео дистрофии. Следует отметить, что уровень ПТТ может быть высоким и при отсутствии костной патологии. Диагностическая ценность повышенного уровня ПТТ снижается при обнаружении алюминиевой перегрузки (50 мг/л), так как в данном случае повышение ПТТ является компенсаторным. У пациентов с перегрузкой алюминием, но при ПТТ менее 650 пг/мл, развивается адинамическая болезнь кости в результате ингибирования алюминием костного метаболизма, симптомы которого наиболее ярко выражены у больных с уровнем ПТТ менее 150 пг/мл [62].

**Маркерами ремоделирования костной ткани** при ВППТ являются: повышение в сыворотке активности щелочной фосфатазы (костный изоэнзим), остеокальцина, пропептидов коллагена I типа (С-пропептид, N-пропептид), карбокситерминального телопептида коллагена I типа, тартрат-резистентной щелочной фосфатазы, повышение экскреции с мочой гидроксипролина, пиридинолинов [1].

В табл. 1 представлены данные оптимальных значений ПТТ при разных стадиях ХПН.

Своевременная профилактика и лечение ВППТ имеют важное клиническое значение, предупреждая развитие тяжелых осложнений уремии.

### Основные этапы профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза

1. Коррекция гиперфосфатемии (гипофосфатная

Таблица 1

**Предполагаемый «нормальный» уровень паратиреоидного гормона на разных стадиях хронической почечной недостаточности**

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Паратиреоидный гормон
>50	Нормальные значения (9,4–64,2 пг/мл)
50–20	Повышение в 1,0–1,5 раза
<20	Повышение в 1,5–2,0 раза
Дуализная стадия ХПН	Повышение в 2,0–3,0 раза

диета, фосфатсвязывающие вещества (ФСП), повышение эффективности диализа).

2. Терапия препаратами витамина D и его активными метаболитами.

3. Терапия кальцимитетиками.

4. Паратиреоидэктомия.

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза и ВПТТ зависят от стадии ХПН, тяжести ВПТТ, возникновения побочных эффектов. Своевременное назначение диеты с низким содержанием фосфата, применение фосфат-связывающих препаратов, содержащих соли кальция, повышение концентрации кальция в сыворотке пероральным приемом солей кальция, повышение эффективности диализной терапии позволяют в течение определенного времени контролировать фосфорно-кальциевый метаболизм и таким образом предупредить или, по крайней мере, замедлить развитие ВПТТ [51].

**Терапия препаратами витамина D и активными метаболитами витамина D**

Натуральный витамин D животного (холекальциферол – D<sub>3</sub>) или растительного (эргокальциферол – D<sub>2</sub>) происхождения в настоящее время применяется редко, несмотря на имеющиеся данные о снижении концентрации ПТГ, стимуляции активного транспорта Са в кишечнике и улучшении течения ренальной остеодистрофии. Холекальциферол образуется путем фотохимического синтеза из 7-дегидрохолестерола кожи при воздействии ультрафиолетовых лучей. Другим источником витамина D в организме является поступающий с пищей витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Холекальциферол назначается пациентам с концентрацией в плазме 25(ОН)D<sub>3</sub> **более 20 пмоль/л, но менее 50 пмоль/л**. Снижение концентрации 25(ОН)D<sub>3</sub> менее 50 пмоль/л выявляется у 60% больных с ХПН, и у всех больных с его концентрацией в крови около 20 пмоль/л возникает остеопения [80, 98].

**Причинами латентной недостаточности витамина D являются:**

- изменение стиля жизни с недостаточным пребыванием на солнце;
- пожилой возраст больных;
- частичная резистентность кожи к синтезу витамина D;
- низкое содержание в диете витамина D;
- потеря 25(ОН)D<sub>3</sub> и других метаболитов витамина D с протеинурией или перитонеальной жидкостью;
- снижение скорости синтеза витамина D;

– тяжелая белково-калорийная недостаточность с пищевым дефицитом витамина D.

На основании результатов определения уровня 25(ОН)-витамина D плазмы было продемонстрировано, что у пациентов с дефицитом витамина D более оправданным является назначение препаратов нативного витамина D<sub>3</sub> в дозе 1000 МЕ/сутки или кальцитриола в дозе 10–25 мкг/сутки. Кальцитриол назначается большим с умеренной ХПН в сочетании с карбонатом кальция (3 г/сутки) для связывания фосфата с целью подавления секреции ПТГ и профилактики ренальной остеодистрофии. Более высокие дозы повышают риск интоксикации витамином D (гиперкальциемия, нефрокальциноз, прогрессирование ХПН), что обусловлено более длительным периодом полувыведения данных соединений, чем более активных метаболитов витамина D<sub>3</sub>.

**Назначение активных производных витамина D** является одним из эффективных терапевтических методов. Активные метаболиты витамина D применяются в двух различных ситуациях: предупреждение и лечение ВПТТ [33, 39, 80]. Активные метаболиты витамина D подавляют ПТГ косвенно, путем повышения абсорбции кальция. При этом повышается чувствительность к кальцию и непосредственно – путем подавления пролиферации клеток паращитовидных желез, синтеза и выброса ПТГ, влияющего на транскрипцию гена ПТГ, что приводит к уменьшению интенсивности синтеза.

**Показания к назначению препаратов активных метаболитов витамина D:**

- неэффективность коррекции гипокальциемии кальцийсодержащими ФСП и повышенным содержанием кальция в диализате;
- повышение уровня ПТГ более 200 пг/мл;
- повышенные показатели костного изоэнзима щелочной фосфатазы и остеокальцина при уровне ПТГ 120–200 пг/мл (свидетельство возросшей скорости ремоделирования кости);
- персистирующая гипокальциемия при эффективной коррекции гиперфосфатемии.

**Противопоказания к назначению препаратов активных метаболитов витамина D**

Препараты данной группы назначают **при отсутствии сопутствующих гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии**. Большинство клиницистов согласны с тем, что активные производные витамина D являются средствами выбора в случае высоких цифр и ПТГ плазмы при уровне фосфатов выше 1,5 ммоль/л. Для получения оптимального эффекта от терапии активными метаболитами витамина D необходимо адекватное, но не чрезмерное поступление кальция в организм (примерно 800 мг в день). Соли кальция или севелемер (при наличии такового) должны назначаться в основном больным с неконтролируемой гиперфосфатемией.

Наиболее часто для лечения ВПТТ используют один из двух активных метаболитов витамина D: **кальцитриол и альфакальцидол**, если, несмотря на эффективное лечение гиперфосфатемии, сохраняются проявления гиперпаратиреоза [80].

**Кальцитриол** (1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) – фирменный препарат – «Рокальтрол» – синтетический препарат, иден-

тичный наиболее активному метаболиту витамина D (1,25-дигидрохолекальциферол), образующийся в печени как конечный продукт метаболизма витамина D. Форма выпуска – капсулы, содержащие 0,25 или 0,5 мкг препарата. Кальцитриол назначается перорально, внутривенно или интраперитонеально. Оптимальным считалось прерывистое (болюсное) введение, так как создаваемые «пики» кальцитриола в плазме лучше снижали повышенный уровень ПТГ, не повышая концентрации кальция сыворотки [7, 33]. Однако в контролируемом проспективном исследовании преимущества интермиттирующего назначения КТ не были подтверждены [36, 39].

Риск развития гиперкальциемии, связанной с лечением КТ, уменьшает прием препарата на ночь, а у диализных больных – на ночь после сеанса диализа. При таком способе лечения рецепторы кишечника стимулируются кальцитриолом во время отсутствия поступления кальция с пищей. В результате этого не усиливается всасывание кальция в кишечнике в отличие от режима, при котором кальцитриол принимается днем.

При повышении иПТГ **в два-три раза и нормальных уровнях Са и Р** эффективны малые дозы КТ – 125 мг в сутки [75].

По мере прогрессирования ХПН, если не предпринимаются меры профилактики избыточной секреции ПТГ, тяжесть вторичного гиперпаратироза всегда усугубляется. При этом постепенно снижается содержание Са и КТ в плазме, а уровень Р плазмы и активность общей щелочной фосфатазы длительное время остаются нормальными, но в дальнейшем неизбежно повышаются. Терапевтическая тактика у таких больных всегда должна учитывать уровень интактного ПТГ плазмы, кальция, фосфата и активность ЩФ.

При увеличении уровня иПТГ **от 200 до 450 пг/мл** КТ назначается в дозе от 0,25 до 0,5 мкг внутрь 1 раз в сутки через день. Подбор дозы КТ занимает обычно 4–8 недель (уровень ПТГ снижается на 30–50%), во время которых кальций плазмы имеет тенденцию к повышению. Однако доказано, что КТ повышает значение производства концентраций Са×Р в начале терапии. При длительном подавлении секреции ПТГ кальцитриолом производство концентраций Са×Р снижается. Дозу препарата при необходимости изменяют каждые 2–4 недели, чтобы поддержать содержание кальция в сыворотке в пределах до 2,62 ммоль/л. Если пероральный прием малых доз КТ вызывает гиперкальциемию, его назначают внутривенно, что более эффективно подавляет ПТГ и вызывает менее выраженную гиперкальциемию. Внутривенное введение препарата не влияет на всасывание Са в кишечнике, что уменьшает вероятность эпизодов гиперкальциемии.

При развитии тяжелого ГПТ (иПТГ **450 пг/мл и более**) лечение КТ начинают с начальной дозы 0,5–1,0 мкг/сутки через день. Предпочтительно внутривенное введение КТ. Дозу КТ увеличивают каждые 2–3 недели (до 3 мкг/сутки) до тех пор, пока уровень кальция не достигнет предела 2,62–2,65 ммоль/л. Больным на ПАПД кальцитриол назначают два раза в неделю в еженедельной дозе от 0,5 до 2,0 мкг. При уменьшении уровня ПТГ доза КТ должна быть снижена.

При очень высоких цифрах ПТГ, превышающих норму **в 5–6 и более** раз, в случае неэффективности

перорального лечения КТ или альфакальцидолом, быстрое развитие гиперкальциемии или гиперфосфатемии, необходимо внутривенное введение препаратов. Внутривенное введение препаратов в некоторых случаях может избавить пациента от паратиреоидэктомии при выраженном ВПТ. Этот метод назван «консервативной паратиреоидэктомией». Дозу кальцитриола или альфакальцидола постепенно повышают (до 4 мкг/диализ), пока позволяют уровни кальция и фосфора.

При возникновении **умеренной гиперкальциемии** (Са 2,6–2,9 ммоль/л) доза кальцитриола снижается в два раза.

При более **тяжелой гиперкальциемии** (Са  $\geq$  2,9 ммоль/л) и/или **гиперфосфатемии** (Р  $\geq$  1,9 ммоль/л) лечение препаратами витамина D следует временно приостановить до нормализации показателей кальциево-фосфорного обмена применением ФСП, не содержащими Са, диализных растворов с пониженным содержанием кальция (1,25–1,5 ммоль/л), повышением эффективности диализной терапии.

Лечение активными метаболитами витамина D парциально или в комбинации с Са-содержащими ФСП может быть причиной гиперкальциемии и гиперфосфатемии и, в результате, высокого уровня производства фосфата кальция. Повышение фосфорно-кальциевого производства связано с кальцификацией мягких тканей, особенно сосудов [79], которое, как думают, является ключевым фактором, лежащим в основе подчеркнутого риска сердечно-сосудистой болезни у пациентов с ХПН. Вследствие резко возрастающего риска метастатической кальцификации производство концентраций Са×Р **не должно превышать 6,0 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>** (по некоторым данным – 5,5 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>). В случае превышения данного показателя лечение КТ должно быть временно приостановлено [32, 38, 39, 58]. Кроме того, длительное назначение высоких доз КТ или альфакальцидола связано с адинамической болезнью кости, как и назначение высоких доз ФСП, содержащих Са [15, 41].

Эти неблагоприятные последствия вызвали создание новых аналогов витамина D, так называемых «негиперкальциемизирующих» производных витамина D, которые уже используются или еще проходят клинические испытания:

- 24,25 (ОН)<sub>2</sub> витамин D<sub>3</sub>;
- 22-оксикальцитриол;
- 19-нор-1,25-дигидрoвитамиn D<sub>2</sub> (паракальцитол);
- 1-гидрoвитамиn D<sub>2</sub> (доксеркальциферол) и др.

Однако ни один из указанных новых производных витамина D не позволяет полностью избежать гиперкальциемии и гиперфосфатемии и при длительном приеме не дает преимуществ у больных с уремией.

**При индивидуальной непереносимости препаратов активных метаболитов витамина D возможны:**

- аллергические реакции;
- желудочно-кишечные расстройства: анорексия, тошнота, рвота, гастралгия, кишечная колика, запоры. Особенно часто желудочно-кишечные расстройства возникают при использовании капсулированных препаратов типа «Альфа D<sub>3</sub>-Тева». В таком случае лучше переносится жидкая форма альфакальцидола – «Оксидевит»;

- повышение активности печеночных трансаминаз;
- нарушения со стороны нервной системы: апатия, слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, апатия, жажда, лихорадка;
- мышечно-суставные боли;
- инфекции мочевых путей.

### Тактика контроля кальциево-фосфорного обмена и концентрации иПТГ во время лечения препаратами витамина D

Длительная терапия активными метаболитами витамина D требует регулярного мониторинга уровня Са, Р, альбумина, алюминия, иПТГ во избежание риска развития таких осложнений, как прогрессирование ХПН, адинамической болезни кости и метастатического обызвествления. В связи с невозможностью достижения жесткого контроля в некоторых случаях вопрос о назначении метаболитов витамина D необходимо решать индивидуально, что позволит избежать развития побочных эффектов. Риск гиперкальциемии и обызвествления мягких тканей возрастает при сочетании производных витамина D, особенно 1 $\alpha$ -гидроксилитованных, с пероральными препаратами кальция.

Принято считать, что уровень ПТГ следует поддерживать слегка повышенным, соответствующим «нормальной» уремической кости – от 120 до 195 пг/мл, чтобы противодействовать резистентности скелета с действием ПТГ, обусловленной уреемией. Кроме того, поддержание повышенного уровня ПТГ позволяет избежать развития адинамической костной болезни (болезни «низкого кругооборота кости»).

**В начале лечения КТ** и при подборе дозы препарата уровни общего Са и Р крови контролируют каждые 1–2 недели. Контроль концентрации иПТГ осуществляется по истечении первых трех, а затем шести месяцев лечения, то есть во время максимального снижения уровня ПТГ под воздействием препаратов активных метаболитов витамина D.

**При длительном лечении** подобранной дозой КТ при достижении целевого «нормального» для ХПН уровня иПТГ (120–195 пг/мл) контроль уровня общего кальция и фосфора проводится один раз в месяц, иПТГ – один раз в полгода. Концентрацию Са<sup>2+</sup> следует поддерживать на уровне 1,4–1,5 ммоль/л и проверять один раз в три месяца. При сохранении повышенного уровня иПТГ содержание гормона контролируется один раз в три месяца.

### Причины неадекватного ответа на лечение кальцитриолом

Эффективность лечения активными метаболитами витамина D зависит от целого ряда факторов: уровень Са и Р плазмы, степень автономности ВПТТ и насыщения алюминия. Кроме того, в большинстве исследованных случаев эффективность активных производных витамина D изучалась лишь по ответу ПТТ плазмы, а его действие на кость абсолютно не исследовалось либо исследовалось лишь косвенно (по уровню показателей костного метаболизма в крови). Исследований, в которых бы проводились повторные биопсии костей, по понятным причинам почти нет. Goodman W. и соавт. сообщают,

что у подростков с уреемией и тяжелым ВПТТ, несмотря на снижение скорости костного метаболизма, изменений уровня иПТГ плазмы не отмечалось [32].

При неконтролируемой гиперкальциемии (и низким уровне ПТГ) необходимо исключить более редкие причины ее развития: гранулематозные заболевания, гипертиреозидизм, гипервитаминоз D и A, болезнь Аддисона, длительную иммобилизацию.

Тяжелый ГПТ обычно свидетельствует о гиперпластическом процессе в ПЩЖ или о формировании аденомы одной или нескольких желез. В таких случаях прогрессивно уменьшается число рецепторов к КТ и Са на клетках ПЩЖ. В результате этого снижается их чувствительность ПЩЖ к проводимой терапии и возрастает количество побочных эффектов, вызываемых активными метаболитами витамина D. Часто рефрактерность к лечению КТ возникает у пациентов с уровнем ПТГ **более 1000 пг/мл** и при персистирующей гиперфосфатемии.

При повышении уровня Са через несколько недель после начала лечения возрастает вероятность регресса фиброзного остеоита, обусловленного ВПТТ. Возникающая практически сразу после назначения препарата гиперкальциемия может свидетельствовать о наличии адинамической болезни кости или тяжелого ВПТТ [62, 81]. Таким образом, по ответу на адекватную достаточную терапию КТ можно косвенно судить об имеющейся костной патологии.

Увеличение диаметра одной из ПЩЖ до 5 мм и более (по данным УЗИ) указывает на наличие автономного их роста и на причину резистентности ГПТ к медикаментозной терапии. Большие размеры ПЩЖ свидетельствуют об их моноклональной пролиферации, то есть о доброкачественном опухолевом росте [37]. При далеко зашедшем ГПТ и отсутствии эффекта от вышеописанной терапии альтернативой является нехирургическая (инъекции КТ в гиперплазированные ПЩЖ, селективная чрескожная инъекционная терапия этанолом) и хирургическая (субтотальная; тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ПЩЖ) паратиреоидэктомия [96].

### Показания к паратиреоидэктомии

– Резистентная к терапии гиперкальциемия или гиперфосфатемия.

– Сохраняющийся высокий уровень иПТГ. У большинства пациентов со ВПТТ, нуждающихся в паратиреоидэктомии, уровень ПТГ обычно превышает 1000 пг/мл. Но следует иметь в виду, что в некоторых случаях такое повышение ПТГ может быть компенсаторным (при перегрузке организма алюминием более 50 г/л) для поддержания на нормальном уровне костного обмена.

– Прогрессирующая костная патология (сильные боли в костях, патологические переломы), подтвержденная рентгенологически и гистологически.

– Мучительный зуд, не уступающий диализной и медикаментозной терапии.

– Прогрессирующая эктопическая кальцификация (коронарных артерий, клапанов сердца, артерий) или кальцифилаксия (ишемические некрозы кожи, мягких тканей, вызванные кальцификацией сосудов), обычно сопровождающиеся гиперфосфатемией, рефрактерной к ФСП.

– Симптоматическая проксимальная миопатия,



необъяснимая другими причинами.

Однако перечисленные симптомы встречаются также при адинамической костной болезни и при остеомалиции (в результате применения алюминий-содержащего ФСП или недостаточно очищенной воды для диализных аппаратов). Об уровне костного обмена можно судить по показателям маркеров ремоделирования костной ткани. «Золотым стандартом» в диагностике костной патологии при ХПН остается гистологическое исследование кости.

### Алгоритм лечения вторичного гиперпаратиреоза

– Мониторирование уровней альбумина, кальция, фосфора, костного изоэнзима ЩФ (1 раз в месяц), иПТТ (1 раз в 6 месяцев) в плазме, желательны алюминия и  $25(\text{OH})\text{D}_3$ .

– При низком уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (менее 50 нмоль/л) назначить холекальциферол 1000 ЕД в сутки.

– При гипокальциемии назначить с каждым приемом пищи препараты кальция.

– При повышенном уровне фосфатов (более 1,5 ммоль/л) рекомендовать соблюдение гипофосфатной диеты, при уровне фосфатов более 1,9 ммоль/л – прием ФСП, повысить эффективность диализа. Активные метаболиты витамина D при этом противопоказаны (в связи с угрозой метастатической кальцификации) до тех пор, пока не нормализуется уровень фосфатов крови.

– При повышении уровня иПТТ (в 2–3 раза) и при нормальных уровнях Са и Р назначить препараты активных метаболитов витамина D.

– При гиперкальциемии ( $\text{Ca} \geq 2,6$  ммоль/л) – уменьшить дозу или отменить кальцийсодержащие ФСП, снизить концентрацию Са в диализате, отменить активные метаболиты витамина D до нормализации уровня Са плазмы.

– Исключить другие возможные причины гиперкальциемии (см. выше).

– После нормализации уровня Са и Р плазмы назначить активные метаболиты витамина D ежедневно или 2–3 раза в неделю в дозе 1,5–3 мкг в зависимости от концентрации иПТТ.

– При достижении уровня иПТТ соответствующего «нормальной» уремической кости, но при сохранении у пациента показателей, свидетельствующих о повышении костного обмена (увеличение уровня общей ЩФ, костного изоэнзима ЩФ), назначить на длительный период времени профилактическую дозу КТ – 0,25 мкг 1 раз в неделю.

– При отсутствии снижения ПТТ и/или развитии стойкой гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии выполнить ультразвуковое исследование ПЩЖ. При увеличении объема хотя бы одной из ПЩЖ до 0,5 см<sup>3</sup> или ее диаметра до 1 см резко снижается эффективность терапии кальцитриолом в связи с потерей к нему чувствительности ПЩЖ. В такой ситуации методом лечения ВПТТ, рефрактерного к терапии кальцитриолом, является паратиреоидэктомия.

Таким образом, очевидно, что ранняя диагностика, профилактика и дифференцированная терапия нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза, вторичного

гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью позволяют предупредить и замедлить развитие осложнений, продлить и улучшить качество жизни пациентов.

### Литература

1. Ермоленко В.М. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Нефрология. Руководство для врачей. 2000: 62–75.
2. Розен В.В. Основы эндокринологии. М.: МГУ, 1994: 384.
3. Akizawa T, Fukagawa H, Koshikawa S, Kurosawa K. Recent progress in management secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Curr Opin Hypertens* 1993; 2: 558–565.
4. Alexiewicz JM, Klinger M, Pitt SM et al. PTH inhibits B cell proliferation: implication in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 236–244.
5. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Amer Soc Nephrol* 1994; 4 (10): 1814–1819.
6. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047–2053.
7. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Filippo SD, Locatelli F. «Pulse oral» versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients: a prospective and randomized study. *Nephron* 1997; 77: 267–272. [Erratum, *Nephron* 1998; 79: 509].
8. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium[-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 4: 607–617.
9. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226–1237.
10. Brown AJ, Ritter C, Fineb J, Slatopolsky E. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284–1292.
11. Brown EM, Pollak M, Riccardi D, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1703–1706.
12. Brown EM, Pollak M, Seidma MC et al. Calcium-Ion-Sensing Cell-Surface Receptors. *N Engl J Med* 1995; 333: 234–240.
13. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–580.
14. Brown EM, Vassilev PM, Quinn S, Hebert SC. G-protein-coupled, extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor: a versatile regulator of diverse cellular functions. *Vitam Horm* 1999; 55: 1–71.
15. Camata Andia JB. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. *Am J Med Sci* 2000; 320: 81–84.
16. Chobst IN, Steinberg SF, Tropper PJ et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310: 1221–1225.
17. Chobov M, Alexander JM, Rosenblatt M. Interactions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein with their receptors. In: Bilezikian J.P., Levine M.A., Marcus R. eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press (in press).
18. Chung U, Igarashi T, Nishishita T et al. The interaction between Ku antigen and REF1 protein mediates negative gene regulation by extracellular calcium. *J Biol Chem* 1996; 271: 8593–8598.
19. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381–1386.
20. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 8097–8101.
21. Edwards RM. Disorders of phosphate metabolism in chronic renal disease. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 171–176.
22. Ellis RE, Juan J, Horwitz HR. Mechanism and function of cell death. *Ann Rev Cell Biol* 1991; 7: 663–698.
23. Falchetti A, Pale AF, Amorosi A. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Endocrinol*

Metab 1993; 76: 139–144.

24. *Feinfield D.A., Sherwood L.M.* Parathyroid hormone and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 33: 1048–1058.

25. *Fukagawa M.* Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am J Med Sci* 1999; 317: 377–382.

26. *Fukagawa M.* Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 2: 316–319.

27. *Fukagawa M., Ji M., Kurokawa K.* Calcitriol-induced apoptosis of hyperplastic parathyroid cells in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 635 (abstract).

28. *Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y.* Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443.

29. *Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K.* Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131–2138.

30. *Gogusev H., Duchambon P., Hory B.* et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patient with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336.

31. *Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D.* et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483.

32. *Goodman W.G.* Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59: 1187–1201.

33. *Hasnain M., Haunber C., Pegoraro A.A., Arruda J.A.L., Dunea G.* Suppression of hyperparathyroidism by calcitriol therapy. *ASAIO J* 1999; 45: 424–427.

34. *Hayakawa Y., Tanaka Y., Funabashi H.* et al. Hyperphosphatemia accelerates parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion in severe secondary parathyroid hyperplasia. *Endocr J* 1999; 46: 681–686.

35. *Hercz G., Pei G., Greenwood C.* et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium. The role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860–866.

36. *Herrmann P., Ritz E., Schmidt-Gayk H.* et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients; a randomized prospective trial. *Nephron* 1994; 67: 48–53.

37. *Horandner H.H., Neyer U., Gruber U.* et al. Pathomorphology of parathyroid autografts. *Nieren Hochdruckkrankheiten* 1997; 26: 319–327.

38. *Hsu C.H.* Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641–649.

39. *Indridason O.S., Quarles L.D.* Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 282–292.

40. *Islam A., Smogorzewski M., Massry S.G.* Effect of verapamil of CRF-induced abnormalities in phospholipid contents of brain synaptosomes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 194: 16–20.

41. *Juppner H.* Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide: exploration of their biological importance. *Bone* 1999; 25: 87–90.

42. *Juppner H., Abou Samra A., Freeman M.* A G-proteinlinked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 1991; 254: 1024–1026.

43. *Kifor O., Moore F.D., Wang P.* et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598–1606.

44. *Klin M., Smogorzewski M., Ni Z.* et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167–2173.

45. *Kurdawa K.* The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int* 1994; 45 (suppl 44): 97–105.

46. *Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H.* et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–57.

47. *Li Y.C., Amling M., Pirro A.E.* et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139: 4391–4396.

48. *Llach F., Massry S.G., Singer F.R.* Skeletal resistance of endogenous PTH in patients with early renal failure. A possible cause of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 44: 1054–1058.

49. *Llach F.* Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients:

pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999; 73 (Suppl): 31–37.

50. *Locatelli F., Cannata-Andia J.B., Drueke T.B.* et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 723–731.

51. *Loghman-Adab M.* Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 701–708.

52. *Lopez-Hilker S., Dusso A.S., Rapp N.S.* et al. Phosphorus restriction reverses secondary hyperparathyroidism independent of changes in Ca<sup>2+</sup> and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: 432–437.

53. *Marchese A., George S.R., Kolakowski L.F., Lynch K.R., O'Dowd B.F.* Novel GPCRs and their endogenous ligands: expanding the boundaries of physiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 370–375. [Erratum, *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 447.]

54. *Marchais S.J., Metivier F., Guerin A.* Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2178–2183.

55. *Massry S.G.* Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron* 1977; 19: 125–130.

56. *Massry S.G.* The toxic effect of parathyroid hormone in uremia. *Semin Nephrol* 1983; 3: 306–328.

57. *Massry S.G., Smogorzewski M.* Mechanism through which PTH mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219–231.

58. *Maung H.M., Elangovan L., Frazao J.M.* et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 532–543.

59. *McCarron D.A., Lenfesty B., Narasimhan N., Barry J.M., Vetto R.M., Bennett W.M.* Anatomical heterogeneity of parathyroid glands in posttransplant hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1988; 8: 388–391.

60. *McCarron D.A., Muthers R.S., Lenfesty B., Bennett W.M.* Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 1982; 22: 662–670.

61. *Moallem E., Kilaw R., Silver J., Naveh-Manny T.* RNA-protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 5253–5259.

62. *Mucsi L., Hercz G.* Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 1999; 317: 405–409.

63. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C.* Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999; 52: 267–277.

64. *Naveh-Manny T., Rabamimov R., Livni N., Silver J.* Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786–1793.

65. *Naveh-Manny T., Marx R., Keshet E.* et al. Regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor gene expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the parathyroid *in vivo*. *J Clin Invest* 86: 1990; 1968–1975.

66. *Nygren P., Larsson S., Rastad J., Akerstrom G.* 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibits hormone secretion and proliferation but not functional differentiation of cultured bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int* 1988; 12: 213–218.

67. *Owda A., Elbuairis H., Narra S., Towery H., Osama S.* Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren Fail* 2003; 25: 595–602.

68. *Parfitt A.M.* The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3–9.

69. *Patel S.R., Ke H.Q.* Regulation of calcitriol receptors and its mRNA in normal and renal failure rats. *Kidney Int* 1994; 45: 1020–1027.

70. *Portale A.A., Halloran B.P., Morris R.C.* Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83: 1494–1499.

71. *Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S.* et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.

72. *Raine A.E.G., Bedford L., Simpson A.W.M.* et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in CRF. *Kidney Int* 1993; 43: 700–705.

73. *Reichel H., Drueke T.B., Ritz E.* Oxford textbook of clinical nephrology. Second edition. Oxford university press 1998; 1954–1981: 2808.

74. *Ribeiro S., Ramos A., Brandao A.* et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–2040.

75. *Ritz E., Kuster S., Schmidt-Gayk H.* et al. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective pla-

- cebo controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2228–2234.
76. Ritz E, Stefanski A, Rambauck M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (5): 808–813.
77. Qing D.P., Ding H., Vadgama J. et al. Elevate myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1 stimulated protein synthesis in CRF. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 84–92.
78. Salem M.M. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862–865.
79. Salusky LB, Goodman W.G. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336–339.
80. Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): 18–24.
81. Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y. et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436–442.
82. Silver J., Kilav R., Naveb-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol* 2002; 283: 367–376.
83. Silver J., Naveb-Many T., Mayer H. et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid gene transcription *in vivo* in rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296–1301.
84. Silver J., Russel J., Sberwood L.M. Regulation by vitamin D metabolites of mRNA for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 4270–4273.
85. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S14–S19.
86. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2002; 37: 54–57.
87. Slatopolsky E., Finch J., Denda M. et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vivo*. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534–2540.
88. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrol Metab* 1995; 21: 55–62.
89. Smogorzewski M., Koureta P., Fadda G. et al. Chronic parathyroid hormone excess *in vivo* increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. *L Amer Soc Nephrol* 1991; 1: 1162–1168.
90. Solal M.-E.C., Sebert J.-L., Boudailliez B. et al. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 516–524.
91. Strewler G.J. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000; 342: 177–185.
92. Thenmin N., Smogorzewski M., Massry S.G. Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in CRF. *Kidney Int* 1993; 44: 630–637.
93. Thomas L., Clemens P.D. Cardiovascular biology of the parathyroid hormone-related proteins. *Endocrinology of cardiovascular function*. Ed. By Ellis R., Levin A., Terry L. Kluwer Academic Publishers. Boston (Dordrecht) London: 1998: 237–254.
94. Tian J., Smogorzewski M., Kedes L., Massry S.G. PTH – PTHrP receptors mRNA in downregulated in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1994; 14: 41–46.
95. Tominaga Y., Kobara S., Namii Y. et al. Clonal analysis of nodular hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 744–752.
96. Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. Histology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 78–86.
97. Usdin T.B., Hoare S.R.J., Wang T., Mezey E., Kowalak J.A. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 941–943.
98. Van der Wielen R.P., Lowik M.R., van den Berg H. et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–210.
99. Wang R., Karpinski E., Pang P.K. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol* 1991; 441: 325–346.
100. Weisinger J.R., Fajus M.J., Langman C.B. et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by calcium in the parathyroidectomized parathyroid hormone – replete rat. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 929–935.
101. Yoshida T., Fujimori T., Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by inactivation of renal 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002; 13: 683–689.