

# Лечение вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек: новые концепции и инновационные препараты (Обзор литературы)

**В.М. Ермоленко<sup>1</sup>, Н.Н. Филатова<sup>1</sup>, Д.О. Миленин<sup>1</sup>, Е.А. Горелова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России, г. Москва**

<sup>2</sup> **Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, г. Москва**

## Treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: new concepts and novel drugs

Review

**V.M. Ermolenko<sup>1</sup>, N.N. Filatova<sup>1</sup>, D.O. Milenin<sup>1</sup>, E.A. Gorelova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Department of Nephrology and Hemodialysis of the Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health, Moscow**

<sup>2</sup> **Moscow Botkin city hospital**

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, парикальцитол, цинакальцет.

Предлагаемый обзор посвящен новым представлениям о механизмах развития вторичного гиперпаратиреоза у больных ХБП и применению инновационных препаратов парикальцитола и цинакальцета, сочетанное назначение которых является стандартом современной терапии этого осложнения хронической уремии.

The review concerns current views on pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and usage of novel drugs, paricalcitol and cinacalcet, which became a new standard of care for patients with chronic kidney disease.

**Key words:** hyperparathyroidism, chronic kidney disease, paricalcitol, cinacalcet.

### Новые концепции

Некоторые болезни почек, например, связанные с обструкцией мочевыводящих путей, были известны еще Гиппократу, жившему более 2500 лет назад, в то время как паращитовидные железы (ПЩЖ) были впервые идентифицированы в 1862 г. R. Owen [100] и их муляж хранится в музее Royal College of Surgeons в Лондоне. Подробное анатомическое описание ПЩЖ было выполнено в 1880 г. I. Sandstrom [113], студентом-медиком из Uppsala (Швеция), а первая операция по удалению аденомы ПЩЖ при болезни Реклингауза (генерализованный фиброзно-кистозный остеит) была произведена F. Mandl в 1925 г. [79]. Сочетание «позднего рахита с альбуминурией» было описано в 1883 г. [цит. по 19], а последующие исследования, касающиеся зависимости между заболеванием почек, развитием гиперплазии ПЩЖ, изменениями скелета и других органов, позволили оформить понятие ренальной остеодистрофии, являющееся в настоящее время предметом многочисленных исследований.

Нарушения метаболизма витамина D и повышение продукции паратгормона (ПТГ) развиваются уже у больных со 2-й стадией хронической болезни почек (ХБП) и усугубляются по мере ухудшения функции почек, достигая максимальной выраженности у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [108, 111]. Комплекс метаболических последствий этих нарушений по рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) обозначен как CKD Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) и характеризуется отклонениями от нормальных значений концентрации в сыворотке крови кальция, органического фосфора (Pi), ПТГ, дефицитом активного метаболита витамина D – кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) и структурными изменениями костной ткани, сочетающейся с кальцифилаксией суставов и мягких тканей [90]. Усугубление по мере прогрессирования ХБП синдрома CKD-MBD сочетается с артериальной дисфункцией [65, 76], возрастанием у больных риска сердечно-сосудистых осложнений [48, 58, 106], морбидности и летальности [16, 83]. Риск смерти у пациентов с 5-й стадией ХБП в 100 раз выше, чем

**Адрес для переписки:** 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20. Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России

**Телефон:** (495) 945-49-01. Ермоленко Валентин Михайлович

**E-mail:** nephrology@mail.ru

в популяции, а нарушение минерального метаболизма лидирует среди увеличивающих смертность факторов, опережая анемию и неадекватный диализ [17].

Структурные изменения костной ткани могут быть следствием усиления в ней метаболизма, что наблюдается при вторичном гиперпаратиреозе (ВГПТ), который наблюдается у 40–87% больных перед поступлением на ЗПТ [28, 31, 125], снижения метаболизма (адинамическая болезнь кости – АБК) или сочетания умеренно выраженного ВГПТ с нарушением минерализации костной ткани (смешанное заболевание скелета). В России ВГПТ является наиболее частой формой ренальной остеодистрофии, хотя в последние годы существенно повысилась доля больных с АБК, что связано с увеличением на ЗПТ пациентов пожилого возраста, больных, страдающий диабетической нефропатией, бесконтрольным приемом содержащих кальций фосфатбиндеров и активных метаболитов витамина D.

В патогенезе ВГПТ, диагностическим маркером которого является повышение ПТГ в сыворотке, центральную роль отводят снижению уровня циркулирующего кальцитриола, гипокальциемии и ретенции фосфатов.

Основными причинами дефицита кальцитриола у больных с нарушениями функции почек являются уменьшение массы действующих нефронов и, соответственно, мест его образования в почечной ткани, нутритивный дефицит предшественника кальцитриола – кальцидиола (25ОНD), снижение активности  $1\alpha$ -гидроксилазы, обусловленное гиперфосфатемией, метаболическим ацидозом, влиянием некоторых молекул, накапливающихся в крови больных (FGF-23, ксантин, гипоксантин), потерями 25ОНD и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  с мочой при массивной протеинурии, снижением в проксимальных канальцах экспрессии мегалина, с участием которого происходит эндоцитоз комплекса 25(ОН)D + связывающий протеин (транскальциферрина) и некоторыми другими.

N. Bricker, выдвигая trade-off-гипотезу [21], считал, что повышение ПТГ в крови больных с нарушенной функцией почек носит адаптивный характер, позволяя в определенной степени корригировать развивающиеся гипокальциемию и гиперфосфатемию, однако известно, что повышение уровня ПТГ в сыворотке наблюдается уже на начальных стадиях ХБП при достаточной скорости клубочковой фильтрации, когда концентрации в крови Ca и Pi не выходят за пределы нормальных значений [39, 46, 69]. Одновременно у больных 2-й стадией ХБП снижается синтез кальцитриола [102, 110], что уменьшает абсорбцию Ca в желудочно-кишечном тракте, индуцируя развитие гипокальциемии, которая, в свою очередь, стимулирует секрецию ПТГ. Не менее важно и прямое влияние кальцитриола на паращитовидные железы (ПЩЖ), осуществляемое через активацию специфических рецепторов (VDR), локализованных на мембранах главных клеток ПЩЖ и многих других органов. При взаимодействии кальцитриола с VDR на ПЩЖ тормозится гиперплазия секретирующих ПТГ клеток и поступление гормона в циркуляцию. У больных с ХБП в условиях дефицита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  взаимодействия кальцитриола с VDR в полном объеме не происходит, вследствие чего развивается гиперплазия клеток, гипертрофия ПЩЖ и повышение секреции ПТГ. При увеличенных ПЩЖ (>1,0 см в диаметре) число

VDR на них уменьшается, что снижает эффективность заместительной терапии кальцитриолом.

Наряду с VDR на ПЩЖ присутствуют рецепторы, контролируемые уровнем кальция в сыворотке (CaSR). Эти рецепторы реагируют на возникающую гипокальциемию, что приводит к увеличению секреции ПТГ, усилению остеокластической резорбции костной ткани и поступлению высвобождающихся из костей Ca и Pi во внеклеточную жидкость и в дальнейшем в кровь. CaSR «улавливают» даже транзитную гипокальциемию, длящуюся всего несколько минут. При гипокальциемии, сохраняющейся в течение нескольких часов, дополнительно увеличивается транскрипция гена пре-про-ПТГ, а при многомесячной гипокальциемии развивается гиперплазия ПЩЖ, обеспечивая усиленную продукцию (синтез) и секрецию ПТГ. Персистирующая гипокальциемия оказывает негативное влияние на выживаемость больных [128, 130, 134, 141].

Избыток поступающего с пищей Pi, не утилизируемый в организме, элиминируется почками, однако уже на ранних стадиях ХБП фильтрационный заряд фосфата снижается. Благодаря повышению уровня ПТГ в циркуляции снижается максимальная реабсорбция фосфата (TmP) в проксимальных канальцах, что позволяет поддерживать нейтральный баланс Pi, а отчетливая гиперфосфатемия развивается только при падении СКФ до 20–25 мл/мин. Гиперфосфатемия прямо увеличивает секрецию ПТГ, а также реципрокно снижает концентрацию кальция в крови, усугубляя ВГПТ. Превышение нормальных значений фосфора в крови (2,6–4,4 мг/дл или 0,87–1,45 ммоль/л) стабилизирует мРНК ПТГ, усиливая синтез ПТГ, а также снижает активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, конвертирующей 25(ОН)D в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , поддерживая дефицит кальцитриола. Помимо усугубления ВГПТ гиперфосфатемия (>1,8 ммоль/л) инициирует экstrasкелетную кальцификацию, в том числе стенки сосудов, умножая сердечно-сосудистые осложнения, кардиоваскулярную и общую летальность.

Таким образом, по классической схеме триггерами развития ВГПТ являются дефицит кальцитриола, вызывающий нарушение активного транспорта кальция в тонком кишечнике, снижение в сыворотке уровня кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и гиперфосфатемия, стимулирующая гиперплазию ПЩЖ и повышение секреции ПТГ. Дефицит кальцитриола дополнительно усугубляется ослаблением активности  $1\alpha$ -гидроксилазы, уменьшающей способность CYP27B1 синтезировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , снижением поступления витамина D с пищей, заболеваниями печени, где образуется 25(ОН)D, и наконец, падением СКФ, уменьшающим поступление субстрата 25(ОН)D к месту синтеза кальцитриола [6]. Дополнительно ингибирует активность  $1\alpha$ -гидроксилазы метаболический ацидоз и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), о котором будет сказано ниже.

Вместе с тем ряд фактов допускает отличное от классического объяснение механизмов развития ВГПТ. Так, только ограничение потребления фосфатов, пропорциональное падению СКФ, без назначения кальцитриола предупреждает развитие ВГПТ [123], позволяя считать гиперфосфатемию ведущим механизмом ВГПТ, а нутритивный дефицит витамина D в первую очередь ассоциирован с гипофосфатемией, а не с гиперфос-

фатемией. Функцией оси «витамин D–ПТГ» является предупреждение гипокальциемии, а не гиперфосфатемии, которая развивается вследствие выхода  $P_i$  наряду с Ca из костей.

О роли FGF-23 в поддержании минерального гомеостаза и участии этого фактора в развитии ВППТ стало известно сравнительно недавно. В 1947 г. R. McCance описал больную 17 лет, основной жалобой которой была резкая мышечная слабость, рентгенологически выявлялись признаки остеомалации с зонами Лоозера в костях, а в крови был снижен уровень фосфора при нормальном содержании кальция [82]. Через 12 лет A. Prader связал развитие аналогичного синдрома у девочки 11 лет с гигантоклеточной репаративной гранулемой ребра [103]. Описанный синдром получил название онкогенной остеомалации, и только в XXI веке благодаря исследованиям T. Shimada и др. [120] и K. White и др. [5, 137] выяснилось, что причиной гипофосфатемии при онкогенной остеомалации и некоторых наследственных формах гипофосфатемического рахита является FGF-23, впервые выделенный из сыворотки больного онкогенной остеомалацией в 1994 г. Q. Cai и др. [22].

FGF-23 продуцируется преимущественно остеοцитами и в физиологических условиях снижает при фосфатной нагрузке реабсорбцию  $P_i$  в почечных проксимальных канальцах и тормозит синтез кальцитриола, ингибируя активность  $1\alpha$ -гидроксилазы. Экспрессия гена FGF-23 усиливается как при гиперфосфатемии, так и под влиянием ПТГ, а концентрация FGF-23 в циркуляции прогрессивно повышается при усугубляющемся нарушении функции почек. Таким образом, основная роль FGF-23 сводится к предупреждению гиперфосфатемии и интоксикации витамином D, позволяя расматривать FGF-23 в качестве негативного контррегулятора витамина D [71]. Хотя ПТГ и FGF-23 вызывают гипофосфатемию, они различно влияют на активность ферментного комплекса цитохрома P450. ПТГ стимулирует продукцию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , активируя CYP27B1, и ингибирует деградацию кальцитриола, тогда как FGF-23 ингибирует продукцию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [101] и усиливает его деградацию [118]. Повышение в циркуляции уровня FGF-23 у больных с прогрессирующей ХБП является предиктором снижения уровня кальцитриола.

O. Gutierrez и соавт. [50] показали, что у 80 больных ХБП 1–4-й стадий уровень FGF-23 в крови обратно коррелировал со снижением СКФ, но не содержанием  $P_i$ , Ca, и ПТГ, уровни которых не превышали норму. Согласно Isakowa и соавт. [55], повышение в сыворотке больных FGF-23 определяет возрастание ПТГ, позволяя считать избыток в циркуляции FGF-23 своеобразной компенсацией неспособности почек усилить экскрецию фосфатов на фоне уменьшения числа действующих нефронов. Существует мнение, что именно FGF-23 инициирует развитие ВППТ за счет ингибирования синтеза кальцитриола и ослабления геномных механизмов контроля синтеза ПТГ [117]. Такое предположение обязывает начинать терапию фосфатбиндерами уже на ранних стадиях ХБП, еще до развития гиперфосфатемии, чтобы предупреждать повышение в сыворотке уровня FGF-23 [2].

Следует также иметь в виду, что наряду с усугублением нарушений образования кальцитриола и инициации ВППТ, FGF-23 у больных с заболеваниями почек ускоряет

прогрессирование ХБП [42], вызывает гипертрофию миокарда левого желудочка [49], а у пожилых диализных пациентов является предиктором рефрактерного гиперпаратиреоза, развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта) и необходимости хирургического вмешательства на коронарных сосудах с повышением общей и сердечно-сосудистой летальности [85, 92, 115], а также считается причиной персистирующей гипофосфатемии у реципиентов почечного трансплантата [57].

При лечении ВППТ для восполнения дефицита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у больных ХБП традиционно применяют метаболит витамина D – в первую очередь по финансовым соображениям – кальцитриол, который в России включен в список ДЛО.

Кальцитриол осуществляет свое воздействие на органы-мишени, активируя специфические рецепторы (VDR), локализующиеся на энтероцитах, что повышает абсорбцию Ca и  $P_i$  в кишечнике, в костной ткани, приводя к усилению ее остеокластической резорбции, на клетках ПЩЖ, контролируя процессы клеточной пролиферации и секреции ПТГ. Этапами взаимодействия кальцитриола с VDR энтероцитов является образование комплекса кальцитриол–VDR с RXR (рецептором ретиноевой кислоты) и поступление комплекса в ядро клеток, где он реагирует с D-респонсивным элементом (VDRE). Результатом этого этапа взаимодействия является экспрессия на апикальной мембране энтероцитов Ca-каналов, по которым Ca поступает в энтероцит и в дальнейшем с участием калбиндина – в циркуляцию. Реагируя с VDR на остеобластах, кальцитриол на плазмемной мембране клеток индуцирует экспрессию RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора NF- $\kappa\beta$  (RANK). В преостеокластах RANK взаимодействует с RANKL, ускоряя дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты. Последние с помощью HCl и коллагеназ растворяют органический матрикс костной ткани, высвобождая Ca и  $P_i$  в циркуляцию (остеокластическая резорбция кости).

Традиционными органами-мишенями для кальцитриола считают скелет, желудочно-кишечный тракт, ПЩЖ и почки, однако VDR обнаружены также в миокарде, мышцах, головном мозге, поджелудочной железе, гонадах и т. д., свидетельствуя о многочисленных регуляторных функциях этого метаболита, который называют не витамином D, а D-гормоном. «Негеномные» эффекты кальцитриола – повышение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, открытие Ca- и Cl-каналов остеобластов, усиление миграции эндотелиальных клеток, осуществляемые через VDR, развиваются в интервале от нескольких минут до нескольких часов, тогда как для реализации геномных эффектов требуется гораздо больше времени (от нескольких часов до нескольких суток).

Не касаясь анализа результатов лечения ВППТ кальцитриолом и его предшественником кальцидиолом у больных ХБП, поскольку это не является темой статьи, укажем, что применение этих препаратов (через супрессию секреции ПТГ) уменьшает проявления ВППТ, но увеличивает содержание Ca и  $P_i$  в сыворотке и нередко вызывает эпизоды гиперкальциемии, усугубляя метастатическую кальцификацию, включая отложения кальция в стенку сосудов и клапанный аппарат

сердца, увеличивая, таким образом, частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Неселективные метаболиты витамина D второго поколения (доксикальциферол ( $1\alpha\text{OH}_2\text{D}_2$ ) и альфакальцитриол ( $1\alpha\text{OH}_2\text{D}_3$ ) характеризуются несколько более благоприятным профилем безопасности, однако в ходе метаболизма в организме трансформируются в кальцитриол и повышают риск развития гиперкальциемии.

### Инновационные препараты

Синтезированный в 1985 г. **парикальцитол** ( $19\text{-нор-}1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ) лишен экзоцентрического углерода в 19-й позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную витамину  $\text{D}_2$ . По сравнению с кальцитриолом парикальцитол уменьшает мобилизацию Са из костной ткани, не ингибируя активность остеобластов [12], и в значительно меньшей степени, чем кальцитриол, повышает абсорбцию Са в желудочно-кишечном тракте за счет сниженной афинности к VDR желудочно-кишечного тракта. Так, у 22 молодых больных на хроническом гемодиализе, получавших парикальцитол, фракционная абсорбция Са в тонком кишечнике была на 14% ниже, чем при лечении кальцитриолом, что приводило к снижению абсорбции Са и его отложению в мягких тканях [78]. Вследствие этого терапия парикальцитолом лишь в минимальной степени сопровождается изменением концентрации Са и Рi в сыворотке, что практически исключает усугубление метастатической кальцификации. В культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека и клетках карциномы толстого кишечника парикальцитол и кальцитриол активировали различные группы генов [66, 93, 138], что является дополнительной причиной различия. В ткани мышц свода черепа парикальцитол дозозависимо в большей степени повышал синтез коллагена, предупреждая резорбцию кости, чем кальцитриол и доксикальциферол [93]. С учетом воздействия парикальцитолом на ПЩЖ и костную ткань и существенно меньшим, чем кальцитриол, влиянием препарата на абсорбцию Са и Рi в кишечнике парикальцитол считают селективным активатором VDR.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность парикальцитолом в сравнении с кальцитриолом в лечении ВПТ у больных на хроническом гемодиализе. Так, S. Sprague и соавт. [126] рандомизированно в увеличивающихся дозах назначали парикальцитол ( $n = 130$ ) или кальцитриол ( $n = 133$ ) 263 диализным больным с иПТТ  $\geq 300$  пг/мл. Снижение иПТТ  $\geq 50\%$  у первых достигалось в более короткие сроки, чем у вторых. У пациентов, лечившихся парикальцитолом, достижение целевых значений иПТТ произошло к 18-й нед. лечения, а у больных второй группы оно не наступило. Эпизоды гиперкальциемии возникали на фоне лечения парикальцитолом существенно реже. A. Gafar и соавт. [45] 25 больным на гемодиализе с иПТТ  $\geq 50$  пмоль/л внутривенно вводили во время каждой процедуры кальцитриол или парикальцитол в течение 12 нед. Уровень иПТТ снизился только у получавших парикальцитол, а содержание Са в сыворотке значимо увеличилось только у лечившихся кальцитриолом. В исследовании N. Mittman и соавт. [86] 59 гемодиализных больных после 12-месячного лечения кальцитриолом

перевели на парикальцитол. Конверсия сопровождалась уменьшением содержания в сыворотке Са, Рi, производением Са  $\times$  Рi, иПТТ и снижением активности щелочной фосфатазы. Парикальцитол успешно подавлял секрецию ПТТ у больных с вторичным гиперпаратиреозом, резистентным к кальцитриолу. У 37 больных, у которых, несмотря на лечение кальцитриолом, ПТТ оставался  $> 600$  пг/мл, после перевода на парикальцитол в соотношении 1:3 или 1:4 иПТТ снизился с 901 пг/мл до 165 пг/мл, и только у 3 пациентов пришлось прибегнуть к паратиреоидэктомии [74].

Первоначально парикальцитол применялся только внутривенно. Создание капсульной формы препарата и разрешение ее использования у пациентов с 3–4-й стадиями ХБП существенно расширило область его применения. Аналогично внутривенной пероральная форма парикальцитолом метаболизируется преимущественно в печени (CYP2Y), суточная доза в зависимости от уровня иПТТ в сыворотке составляет 1–2 мкг, максимальная концентрация в крови достигается через 3 часа после приема при биодоступности 80% [29]. Согласно D. Soupe и соавт. [29], у 91% леченных перорально парикальцитолом больных снижение иПТТ в сыворотке превышало 30%. Прием удвоенной дозы препарата через день оказывал такой же эффект, как ежедневное его назначение [4]. При пероральном приеме парикальцитол оказался эффективнее как  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , так и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в супрессии ВПТТ [63]. При лечении кальцитриолом больных с додиализной ХПН не только повышался Са сыворотки, но и на 135% увеличивалась его экскреция с мочой. На фоне лечения доксикальциферолом и альфакальцитриолом повышение экскреции Са составляло 41 и 42%, и только 6% при пероральном приеме парикальцитолом [26], косвенно подтверждая отсутствие серьезной кальциевой нагрузки.

Эпизоды гиперкальциемии, возникающие на фоне лечения больных ХБП неселективными активаторами VDR, и персистирующая гиперфосфатемия, вызывая повышение в сыворотке Са  $\times$  Рi продукта, способствуют отложению кальция фосфата в различных органах и тканях (метастатическая кальцификация), включая стенку сосудов. Кальцификация сосудов рассматривается в настоящее время не как пассивный процесс, а как следствие активации генов, участвующих в ремоделировании костной ткани [30]. В результате гладкомышечные клетки артерий (ГМКА) преобразуются в остеобластоподобные [18, 121] с последующей минерализацией, причем кальцификации ГМКА *in vitro* способствует повышение сывороточной концентрации как Са, так и Рi [25, 56, 140]. P. Duce и соавт. [38] показали, что Рi влияет на минерализацию ГМКА путем синтеза новых молекул Na/P-ко-транспортера (Pit-1) и активации остеобласт-специфического гена *Osf2/Cbfa1*, регулирующего синтез остеооптина, являющегося наряду с остеокальцином фактором роста. В то же время у больных ХПН снижена концентрация в сыворотке макромолекул, ингибирующих кальцификацию – костного морфогенетического протеина 7 (BMP-7), фетуина А, GLA-протеина [52, 60, 116, 135]. У больных с уремией кальций откладывается не в интима сосуда, как при кальцификации атеросклеротических бляшек, а в *media* (Monckeberg sclerosis), что повышает жесткость артерий и аорты, увеличивая на-

грузку на левый желудочек и вызывая его гипертрофию, которая выявляется у 75% больных, поступающих на лечение диализом. Определенную роль в развитии ГЛЖ помимо жесткости сосудов, артериальной гипертензии и анемии играет активация генов скелетного  $\alpha$ -актина и тяжелых цепей  $\beta$ -миозина [139]. Фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является также сама почечная недостаточность. При каждом снижении СКФ на 10 мл/мин риск сердечно-сосудистой смертности больных возрастает на 10% [107]. В целом риск смерти от инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма и других сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных в возрасте от 25 до 34 лет выше, чем в популяции, в 500 раз, а в возрасте от 45 до 55 лет – в 60 раз [11].

Активаторы VDR различно влияют на ремоделирование сосудов. У ApoE нокаутных мышей после односторонней нефрэктомии кальцитриол, повышая число VDR в аорте, вызывал усиление кальцификации и экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), BMP-2, RANK и Runx2, в то время как парикальцитол ингибировал экспрессию факторов роста в атеросклеротических бляшках и не усугублял кальцификацию [13]. Согласно M. Mizobuchi и соавт. [87], у крыс с уреимией парикальцитол в противоположность доксекальциферолу не повышал в сыворотке содержание Ca  $\times$  P продукта и содержание Ca в аорте, а также не усиливал экспрессию маркеров образования костной ткани – остеокальцина и Runx2. В сочетании с эналаприлом парикальцитол значительно уменьшал в аорте мышей за 16 нед. лечения содержание малонового диальдегида, субъединицы p22phox NADPH-оксидазы, Mn-супероксиддисмутазы, экспрессию NO-синтазы, MCR-1, ФНО- $\alpha$  и циклооксигеназы-2, свидетельствуя об уменьшении воспаления. У мышей с ХБП и АЗС (адинамическое заболевание скелета) парикальцитол предупреждал кальцификацию сосудов. Сосудистая кальцификация является предиктором сердечно-сосудистой и общей летальности больных на гемодиализе [76], причем кальцификация коронарных сосудов наблюдается у молодых (у 14 из 16 больных моложе 30 лет) диализных пациентов [47].

Данные метаанализа 18 РКИ, которыми в общей сложности были охвачены 57 311 участников, свидетельствуют, что у лиц без патологии почек прием нативных препаратов витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> (эргокальциферола или холекальциферола) в дозе от 300 до 2000 ед/сут (в среднем 528 ед) в течение 5,7 года снижает как общую, так и сердечно-сосудистую летальность [142]. Аналогичным образом активаторы VDR влияют на выживаемость больных ХБП. В известном ретроспективном исследовании M. Teng и соавт. [131] было показано, что 2-летняя выживаемость 37 173 гемодиализных больных, получавших инъекции парикальцитолола (n = 29 021) или кальцитриолола (n = 38 378), была значительно выше, чем у не получавших эти препараты. У пациентов, переведенных с кальцитриолола на лечение парикальцитолом выживаемость составляла 73%, а при обратном переводе – 64%. В общепольском исследовании FARO с охватом 2378 больных, лечившихся в 28 центрах гемодиализа, показано, что общая и сердечно-сосудистая летальность у получавших метаболиты витамина D была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших активаторов VDR, причем цинакальцет усиливал эффект парикальцитолола [20]. Согласно M. Naves-Diaz и соавт. [97], при

пероральном назначении метаболитов витамина D смертность больных на хроническом гемодиализе (n = 7203) от сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений и опухолевых заболеваний была ниже, чем у пациентов, не получавших активаторов VDR (n = 8801), причем максимальный эффект достигался при назначении метаболитов в небольших дозах. Систематическое лечение парикальцитолом снижает частоту госпитализации гемодиализных больных и число дней, проведенных на больничной койке, удешевляя общую стоимость лечения одного больного в течение одного года по сравнению с кальцитриолом на 7600–11000 долларов США [37]. У больных на гемодиализе парикальцитол уменьшает потребность в эритропоэтине [61], у пациентов с преддиализной ХПН снижает склонность к инфекционным осложнениям [127], улучшает исходы диализного лечения у пациентов, лечившихся этим препаратом до начала диализной терапии [80].

VDR обнаружены в 36 различных органах и тканях, включая элементы PAC. В эксперименте установлено, что активаторы подавляют экспрессию генов, ответственных за синтез ренина и ангиотензина II (АнII) [75], а у VDR<sup>-1</sup>-мышей (без VDR-рецепторов) активирована не только системная, но и локальная сердечная PAC [69]; супрессия продукции ренина парикальцитолом не зависела от влияния метаболитов витамина D на гомеостаз кальция и волемический статус.

В почках Ан II индуцирует персистирующую потерю подоцитов, ускоряя прогрессирование ХБП [44]. Ингибция PAC, а также антипролиферативные и противовоспалительные свойства активаторов VDR ставят их в один ряд с такими общепризнанными нефропротекторами, как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АнII (БРА), но при этом активаторы D-рецепторов не вызывают побочных реакций, свойственных ингибиторам АПФ (гиперкалиемия, гипотензия, почечная недостаточность) [7]. Антипротеинурический эффект парикальцитолола обусловлен, как считают [81], прямым влиянием препарата на PAC. У мышей с диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией комбинация парикальцитолола и лозартана восстанавливала структуру гломерулярного фильтра, снижала протеинурию, уменьшала внеклеточный матрикс и гломерулосклероз на фоне снижения экспрессии ТФР- $\beta$  в ткани почек. Эти благоприятные изменения развивались, несмотря на повышение продукции ренина и накопление Ан II в ткани почек [35]. О снижении протеинурии на фоне лечения активаторами VDR у больных с нефротической протеинурией сообщают R. Agarwal и соавт. [7], Szeto C. и соавт. [129], Fishbane и соавт. [41]. Согласно P. Alborzi и соавт. [8], у 24 больных ХБП с СКФ  $\geq$  30 мл/мин парикальцитол в дозе 1 и 2 мкг/сут уменьшал протеинурию и снижал в сыворотке концентрацию высокочувствительного СРБ, что свидетельствовало о противовоспалительном эффекте препарата. У больных диабетической нефропатией (n = 281) парикальцитол дозозависимо уменьшал альбуминурию по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [34]. С учетом антипролиферативных, противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств парикальцитолола его с успехом можно использовать в сочетании с антициткиновыми биопрепаратами для лечения ревматоидного артрита [62].

Другим инновационным препаратом, серьезно повлиявшим на возможности лечения ВГПТ, является цинакальцет. Поскольку секреция ПТГ быстро меняется в зависимости от содержания в крови  $\text{Ca}^{2+}$ , предположили, что между секрецией ПТГ и уровнем  $\text{Ca}^{2+}$  существует рецепторная зависимость. В 1980 г. была расшифрована структура ПТГ [136]. В 1993 г. E. Brown и соавт. [109] клонировали кальциевый рецептор CaSR, который, как оказалось, локализовался не только на ПЩЖ, но и в ткани почек, сердца, скелета и др. органах. Вскоре после клонирования CaSR были предприняты попытки повлиять на чувствительность рецепторов, которые в 1998 г. увенчались созданием кальцимитетика второго поколения цинакальцета, который в настоящее время применяется не только для лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза, но и опухолей ПЩЖ и ряда других заболеваний, ассоциированных с нарушением гомеостаза кальция, например, ВГПТ у реципиентов почечного трансплантата [36]. Цинакальцет является аллостерическим активатором CaSR, связывание которого с внеклеточным доменом рецептора, изменяя его третичную структуру, угнетает высвобождение ПТГ, не увеличивая в противоположность кальцитриолу концентрации Ca и Pi в сыворотке. Цинакальцет способен супрессировать секрецию ПТГ у диализных больных, у которых стандартная терапия, включая метаболиты витамина D, недостаточно эффективна [1, 3, 17, 32, 88, 84, 131 и др.]. Лечение цинакальцетом помимо снижения уровня ПТГ в сыворотке сопровождается уменьшением гиперплазии ПЩЖ [88], восстановлением минерального метаболизма [131], ингибированием внекостной кальцификации [77], снижением активности щелочной фосфатазы [14], улучшением качества жизни [32].

Если лечение метаболитами витамина D показано больным как на ЗПТ, так и с преддиализной ХПН, то применение кальцимитетиков (цинакальцета) у пациентов не на диализе имеет ряд серьезных ограничений и практически не рекомендуется в клинике [23]. Ограничения связаны с повышением у додиализных больных (ХБП 3–4-й стадии) в циркуляции FGF23. Как упоминалось, FGF23 в физиологических условиях ингибирует реабсорбцию Pi в проксимальных канальцах, особенно при алиментарной гиперфосфатемии, активность  $\alpha$ -гидроксилазы, уменьшая синтез кальцитриола, является негативным регулятором экспрессии мРНК и секреции ПТГ [64]. В эксперименте у крыс с изменениями функции почек (3–4-я стадия ХБП у человека) назначение на 6 недель цинакальцета сопровождалось повышением произведения  $\text{Ca} \times \text{Pi}$  в моче. Как цинакальцет, так и парикальцитол супрессировал секрецию ПТГ, но первый в противоположность парикальцитолу индуцировал увеличение резорбции костной ткани, уменьшение поверхности остеоида и объема кости [40].

M. Chonchol и соавт. [27] назначали цинакальцет 404 больным ХБП 3–4-й стадии. После 32 нед. лечения уровень и ПТГ снизился у больных на 43,1%, Ca – на 8,9%, экскреция Ca с мочой увеличилась на 21,4% – как считают, вследствие влияния препарата на чувствительность почечных CaSR. В то же время Pi сыворотки повысился на 21,4%, а его экскреция уменьшилась на 14%. Гиперфосфатемия, как известно, не только способствует кальцификации сосудов, но и является негативным предиктором выживаемости [58]. Однако серьезных

побочных реакций за период наблюдения у больных не отмечалось. По данным M. Charytan и соавт. [24], у 74% пациентов преддиализной ХПН цинакальцетом удалось более чем на 30% супрессировать уровень ПТГ в сыворотке. В первых комментариях, посвященных вопросу возможности применения цинакальцета у больных с 3–4-й стадией ХБП, эта возможность получила безоговорочную поддержку [33], однако уже в тот период из-за неблагоприятного влияния препарата на уровень Ca и Pi в сыворотке A. Fournier и соавт. [43] считали, что цинакальцет следует применять только в случае неэффективности стандартной терапии. Позднее было показано, что у мышей, нокаутных по гену  $1\alpha$ -гидроксилазы (отсутствие выработки кальцитриола), цинакальцет в отличие от метаболитов витамина D не элиминирует гипокальциемию, но повышает активность остеокластов, не улучшая структуры костной ткани [98], и было признано, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать применение цинакальцета у больных предтерминальной ХПН [23]. У пациентов с 3–4-й стадиями ХБП высокие значения интактного FGF23 и его C-терминального фрагмента в сыворотке существенно ускоряли прогрессирование ХПН (удвоение креатинина сыворотки или развитие терминальной уремии). Другими предикторами прогрессирования являлись возраст, уровень ПТГ, концентрация в сыворотке Ca и Pi [42].

Помимо влияния на минеральный гомеостаз повышение циркуляции FGF23 ассоциировано с гипертрофией миокарда левого желудочка как в популяции, так и у больных ХБП [49, 89], у пациентов с ХБП на диализе является предиктором рефрактерного гиперпаратиреоза [95] и риска летальности в течение первого года лечения диализом, не зависящего от уровня Pi в сыворотке [51]. У реципиентов почечного трансплантата персистирующая гипофосфатемия после нормализации уровня ПТГ связана с повышенным содержанием в циркуляции FGF23 [15]. Не исключено, что в популяции кальциевый нефролитиаз в определенной степени обязан гиперфосфатурии, ассоциированной с FGF23 [104].

FGF23 принадлежит семейству фосфатонин и осуществляет свое воздействие через взаимодействие со специфическими рецепторами (FGF23 1c; 3c и 4c), экспрессированными в различных органах и тканях. Однако повышение аффинности FGF23 к FGFRc1, от которой зависят эффекты FGF23, зависит от трансмембранного белка, названного Klotho, без которого невозможна активация сигнала от взаимодействия FGF23 с рецептором. В частности, с участием Klotho в почках снижается активность  $1\alpha$ -гидроксилазы – ключевого фермента образования кальцитриола, активируются Ca-каналы (TRPV5), регулирующие транспорт Ca в почечных канальцах и СМЖ, повышается секреция ПТГ при снижении  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке, увеличивается образование инсулина и инсулиноподобного фактора 1 [91]. Klotho не только обеспечивает воспроизведение всех эффектов FGF23, но и самостоятельно влияет на гомеостаз кальция. Например, у 13-летней больной гомозиготная мутация гена Klotho явилась причиной тяжелого туморального кальциноза, протекавшего с гиперкальциемией, повышением в сыворотке ПТГ, кальцификацией твердой мозговой оболочки и сонных артерий [54].

Цинакальцет для лечения ВГПТ у больных на ЗПТ был разрешен много позднее активных метаболитов витамина D (в 2004 г. – FDA, в 2005 г. – EMEA). Поэтому в большинстве проведенных в последующем исследований препарат дополнительно назначали больным, уже получавшим стандартную терапию (контроль за уровнем в крови Ca, Pi, фосфатбиндеры, кальцитриол), и только в немногих исследованиях сравнивали эффективность цинакальцета и аналогов витамина D в супрессии ВГПТ и влияние препаратов на минеральный метаболизм.

Еще в первых, в большинстве немногочисленных по числу участников, исследованиях было установлено, что добавление цинакальцета к стандартной базовой терапии дополнительно снижает концентрации иПТТ в сыворотке на 26–43%, кальция – на 4,6–6,8%, производство Ca × P – на 7,9–14,6% [16, 48, 73, 105]. Эти данные были подтверждены исследованиями [72], а также было установлено, что кальцимитетики способны ингибировать пролиферацию клеток ПЩЖ [112] и предупреждать потерю костной массы [70]. В недавно опубликованном исследовании ОПТИМА (n = 552) было установлено, что добавление цинакальцета к традиционной терапии ВГПТ позволяет даже в рефрактерных случаях добиваться дополнительного снижения уровня ПТТ в сыворотке крови, снизить на 20% дозу метаболитов витамина D, уменьшая производство Ca × P [84]. В обсервационном исследовании ECHO (n = 12 000) добавленный к лечению цинакальцет позволял добиваться целевых значений минерального обмена, рекомендованных в 2003 г. KDOQI™ [132]. Еще ранее аналогичные данные были получены S. Moe и соавт. [88]. В настоящее время сочетание применения стандартной терапии с добавлением цинакальцета считается оптимальным способом лечения ВГПТ у больных на ЗПТ в случаях, когда монотерапия активными формами витамина D не дает желаемого результата. В то же время сравнительно недавно опубликованы результаты прямого терапевтического и экономического сопоставлений применения метаболитов витамина D и цинакальцета при ВГПТ.

В ретроспективном исследовании G. Schumock и соавт. [114] анализировали частоту паратиреоидэктомии у 1387 диализных пациентов с ВГПТ, лечившихся парикальцитолом, и 1317 больных, получавших цинакальцет. За 6-летний период наблюдения у больных в группе парикальцитола было произведено примерно в 3 раза меньше паратиреоидэктомий, чем в группе цинакальцета (11 и 34 соответственно). Оперативное вмешательство производили в среднем через 535 дней после начала терапии активатором VDR и через 443 дня на фоне применения кальцимитетика. Стоимость паратиреоидэктомии составляет приблизительно 18 000 долларов США.

Стоимость лечения ВГПТ цинакальцетом с небольшими дозами витамина D оказалась, по данным T. Shireman и соавт. [122], несколько выше, чем монотерапия парикальцитолом (5852 против 4332 долларов США), хотя достижение целевых значений ПТТ и производства Ca × P в стоимостном выражении существенно не различалось. Достижение вторичных конечных точек (значения Ca и Pi) было более затратным при лечении цинакальцетом. Замена парикальцитола на каль-

цитриол увеличивала стоимостные различия, а замена севеламера на лантана карбонат уменьшала затраты.

В исследовании ACHIEVE [41] 87 больным ВГПТ на диализе назначали цинакальцет в сочетании с небольшими дозами витамина D (парикальцитол или доксеркальциферол) и 86 пациентам – только эти метаболиты витамина D. 27-недельный курс лечения (16 недель – титрование и 11 недель – лечение) закончили 83 и 67% пациентов. Снижение уровня ПТТ ≤ 300 пг/мл зарегистрировано у 44 и 23% больных, однако значимых различий в одновременном снижении ПТТ и произведения Ca × P не выявлено.

Особый интерес представляют опубликованные весной 2012 г. итоги мультицентрового исследования IMPACT [59], в котором сравнивались эффективность и безопасность парикальцитола и цинакальцета в сочетании с небольшими дозами витамина D при лечении ВГПТ у 272 диализных больных с исходным средним уровнем ПТТ 509 пг/мл. Сроки лечения гемодиализом равнялись 3,7 г., у 90,4% пациентов имелась гипертензия, у 40,4% – диабет 2-го типа, у 17% – застойная сердечная недостаточность, у 34,6% – ИБС и у 75% – желудочно-кишечные расстройства. Больные получали парикальцитол внутривенно (США и Россия) или перорально, цинакальцет – перорально с доксеркальциферолом в/в или перорально совместно с альфакальцидолом. Лечение длилось 28 недель. При внутривенном введении парикальцитола целевых значений ПТТ (150–300 пг/мл) достигли 57% больных против 32,7% в группе цинакальцета. При пероральном приеме препаратов в группе парикальцитола целевых значений ПТТ также достигло большее количество больных, однако различия не достигли статистической значимости (54,4% против 43,4%). Суммарно парикальцитол в достижении целевых значений ПТТ оказался достоверно эффективнее цинакальцета (56% против 38,2%). Оценка переносимости терапии показала, что гиперкальциемия в группе парикальцитола развилась лишь у 4 пациентов (7,7%), при этом гипокальциемия (Ca ≤ 2,09 ммоль/л) отмечалась примерно у половины пациентов (46,9–54,7%), получавших цинакальцет. Стоимость лечения в группе парикальцитола с учетом затрат на дополнительную терапию (фосфатбиндеры и т. д.) была на 40% ниже, чем в группе цинакальцета.

Следует также учитывать, что лечение цинакальцетом требует жесткого мониторинга уровня Ca и Pi, снижение которых может индуцировать развитие синдрома голодной кости с повышенной возбудимостью мышц [99, 67]. Недавно K. Wada и соавт. [133] наблюдали 2 больных, у которых назначение цинакальцета вызвало гиперэозинофилию (препарат стимулировал лимфоциты в реакции бласттрансформации) и острое почечное кровотечение с образованием околопочечных гематом. В общей сложности тест стимуляции лимфоцитов оказался положительным у 8% больных, получавших цинакальцет.

Таким образом, с учетом опубликованных клинических данных можно заключить, что из существующих медикаментозных средств для лечения ВГПТ у диализных больных в качестве основы патогенетической терапии следует выбирать препараты, селективно активирующие рецепторы к витамину D. Парикальцитол позволяет не только более эффективно воздействовать

на уровень ПТТ, но и избегать осложнений терапии препаратами предыдущих поколений – гиперкальциемии и кальцификации мягких тканей и т. д., увеличивая, таким образом, продолжительность и качество жизни пациентов на диализе.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза // Лечащий врач. 2011. Т. 3. С. 1–4.
2. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов – 23 и Klotho // Нефрология. 2011. Т. 15. С. 11–20.
3. Шутков Е.В., Лауштин С.В., Люсов В.С. и др. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D // Клиническая нефрология. 2011. Т. 5. С. 41–46.
4. Abbond H., Coyne D., Smolenski O. et al. A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4 // Am. J. Nephrol. 2006. Vol. 26. P. 105–114.
5. ADHR Consortium (2000) Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutation in FGF23 // Nat. Genet. 2000. Vol. 26. P. 345–348.
6. Al-Bard W., Martin K. Vitamin D and kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1555–1560.
7. Agarwal R., Acharya M., Tian J., Hippensteel R.L., Melnick J.Z., Qiu P. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // Kidney International. 2005. Vol. 68. P. 2823–2828.
8. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial // Hypertension. 2008. Vol. 52. P. 249–255.
9. Andress D.L. Vitamin D treatment in chronic kidney disease // Semin Dial. 2005. Vol. 18. P. 315–221.
10. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Intern Med. 2007. Vol. 167. P. 1730–1737.
11. Baigent C., Burbury C., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 147–152.
12. Balint E., Marshall C., Esragné S. Effect of the vitamin D analogues paricalcitol and calcitriol on bone mineral in vitro // Am. J. Kidney. Dis. 2000. Vol. 36. P. 789–796.
13. Becker L., Kolegama N., Piecha G. et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knock-out mice // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2010. Vol. 300. F772–F782.
14. Belozeroff V., Goodman W.G., Ren L., Kalantar-Zadeh K. Cinacalcet lowers serum alkaline phosphatase in maintenance hemodialysis patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 673–679.
15. Bhan I., Shab A., Holmes J. et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary «Hyper-Phosphatoninism»? // Kidney Int. 2006. Vol. 70. P. 1468–1494.
16. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1516–1525.
17. Blok G., Klassen P., Lazarus J. et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2208–2218.
18. Bostrom K., Watson K., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. P. 1800–1809.
19. Bover J., Aguilar A., Baas J. et al. Calcimimetics in the chronic kidney disease – mineral and bone disorder // Int. J. Artif. Organs. 2009. Vol. 32. P. 108–121.
20. Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G. et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARGO survey on treatment and mortality // Blood Purif. 2011. Vol. 32. P. 124–132.
21. Bricker N. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition on the «trade-off hypothesis» // N. Engl. J. Med. 1972. Vol. 280. P. 1093–1099.
22. Cai Q., Hodgson S., Kao P. et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patients with oncogenic osteomalacia // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1645–1649.
23. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L. Mineral metabolism: Should cinacalcet be used in patients who are not on dialysis? // Nat. Rev. Nephrol. 2009. Vol. 5. P. 307–308.
24. Charytan C., Coburn J.W., Chonchol M. et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis // Am. J. Kidney Dis. 2005. Vol. 46. P. 58–67.
25. Chen N., O'Neill K.D., Duan D., Moe S.M. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells // Kidney Int. 2002. Vol. 62. P. 1724–1731.
26. Chend S., Coyne D. Oral paricalcitol of the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease // Ther. Clin. Risk Manag. 2006. Vol. 2. P. 297–301.
27. Chonchol M. A randomized double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCL in participants with CKD not receiving dialysis // Am. J. Kidney Dis. 2009. Vol. 53. P. 197–207.
28. Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P. et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study // Nephrol. Dial. Transplant. 1996. Vol. 11. P. 813–819.
29. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al. Paricalcitol of the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3 and 4 CKD // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 47. P. 263–276.
30. Cozzolino M., Dusso A., Slatopolsky E. Role of calcium – phosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 2511–2516.
31. Cundy T., Hand D.J., Oliver D.O. et al. Who gets renal bone disease before beginning dialysis? // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1985. Vol. 290. P. 271–275.
32. Cunningham J., Danese M., Olson K. et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 1793–1800.
33. de Francisco A.L., Picera C., Palomar R. Cinacalcet should be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease // Nat. Clin. Pract. Nephrol. Vol. 2008. Vol. 4. P. 366–367.
34. de Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376. P. 1543–1551.
35. Deb D.K., Sun T., Wong K.E. et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes // Kidney Int. 2010. Vol. 77. P. 1000–1009.
36. Declaire P.Y., Devogelaer J.P., Goffin E. et al. Cinacalcet improves bone mineral density in a renal transplant recipient with persistent hyperparathyroidism // Clin. Nephrol. 2008. Vol. 69. P. 231–232.
37. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1174–1181.
38. Ducey P., Zhand R., Geoffroy V. et al. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation // Cell. 1997. Vol. 89. P. 747–754.
39. Felsenfeld A., Rodriguez M. Phosphorus regulation of plasma calcium and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 878–890.
40. Finch J., Tokumoto M., Nakamura H. et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23 and bone in rats with chronic kidney disease // Am. J. Physiol. 2010. Vol. 298. P. f1315–f1322.
41. Fishbane S., Shapiro W.B., Corry D.B. et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1718–1725.
42. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predictor progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 2601–2608.
43. Fournier A., Shabapuni I., Harbouche L., Monge M. Calcimimetics for predialysis patients? // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 47. P. 196; author reply 196–197.
44. Fukuda A., Wickman L.T., Venkatarreddy M.P. et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli



- causes progression of end stage kidney disease // *Kidney Int.* 2012. Vol. 81. P. 40–55.
45. *Gafar A, Saidin R, Yean L. et al.* Intravenous calcitriol versus paricalcitol in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism // *Nephrology.* 2009. Vol. 14. P. 488–492.
46. *Gonzales E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease: a single center observation study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 24. P. 503–510.
47. *Goodman W, Goldin J, Kuizon B. et al.* Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1478–1483.
48. *Goodman W, Hladik GA, Turner SA. et al.* The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1017–1024.
49. *Gutierrez O, Gutierrez O.M., Januzzi J.L., Isakova et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 2545–2552.
50. *Gutierrez O, Isakowa T, Rhee F. et al.* Fibroblast growth factor – 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2205–2215.
51. *Gutierrez O, Mannstadt M, Isakova T. et al.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 584–592.
52. *Heiss A, Duchesne A, Denecke B. et al.* Structural basis of calcification inhibition by alpha 2 HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 13333–13341.
53. *Husian K, Suarez E, Isidro A, Ferder L.* Effect of paricalcitol and enalapril on atherosclerotic injury in mouse aortas // *J. Am. Nephrol.* 2010. Vol. 32. P. 296–304.
54. *Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML. et al.* A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007. Vol. 7. P. 318–319.
55. *Isakowa T, Wahl P, Vargas G. et al.* Fibroblast growth factor – 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. P. 1370–1378.
56. *Jono S, Uckee M, Murry C. et al.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. E10–E17.
57. *Kawarazaki H, Shibagaki Y, Shimizu H. et al.* Persistent high level of fibroblast growth factor 23 as a cause of post-renal transplant hypophosphatemia // *Clin. Exp. Nephrol.* 2007. Vol. 11. P. 255–257.
58. *Kestenbaum B, Sampson J, Rudser K. et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 520–528.
59. *Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M. et al.* Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27. P. 1942–1949.
60. *Kettler M, Bongartz P, Westenfild R. et al.* Association of low fetuin A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 827–833.
61. *Khan S, Marx SE, Nissenson A. et al.* Paricalcitol treated hemodialysis patients utilize less erythropoietin than patients not receiving treatment for secondary hyperparathyroidism [SHPT] // National Kidney Foundation, Spring Clinical Meeting Orlando, Florida April 14–16. 2010. Poster No. 387.
62. *Kim TH, Ji JD.* Paricalcitol, a synthetic vitamin D analog: a candidate for combination therapy with biological agents in rheumatoid arthritis // *Med. Hypotheses.* 2010. Vol. 75. P. 634–635.
63. *Kovesdy C, Lu J, Malakaskas S. et al.* Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stage 3 and 4: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59. P. 58–66.
64. *Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell P. et al.* Fibroblast growth factor – 23 regulate parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells // *J. Endocrinol.* 2007. Vol. 195. P. 125–131.
65. *Krazniak A, Drozd M, Pasowicz M. et al.* Factor involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients // *NDT.* 2007. Vol. 22. P. 515–521.
66. *Kroeger P, Ruan X, Burton G. et al.* Microarray analysis of differentiated Caco-2 colon carcinoma cell treated with VDR activator // Abstr. no TH-PO153 *Am. Soc. Nephrol. (ASN).* 38<sup>th</sup> Renal Week Meeting 2005. Nov. 8–13, Philadelphia.
67. *Lazar ES, Stankus N.* Cinacalcet-induced hungry bone syndrome // *Semin. Dial.* 2007. Vol. 20. P. 83–85.
68. *Lee A, Song X, Khan I. et al.* Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis // *J. Med. Econ.* 2011. Vol. 14. P. 798–804.
69. *Levin A, Li Y.* Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 1973–1981.
70. *Lien YH, Silva AL, Whittman D.* Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1232–1237.
71. *Lin S. et al.* Fibroblast growth factor is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 1305–1315.
72. *Lindberg JS, Culleton B, Wong G. et al.* Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 800–807.
73. *Lindberg JS, Moe SM, Goodman W.G. et al.* The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium  $\times$  phosphorus in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 248–254.
74. *Llach F, Yudd M.* Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. P. 45–50.
75. *Li YC, Kong J, Wei M. et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. P. 229–238.
76. *London G, Guerin A, Verbeke F. et al.* Mineral metabolism and arterial function in end-stage renal disease: potential role 25-hydroxyvitamin D deficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 613–620.
77. *Lopez L, Aguilera-Tejero E, Mendoza F.J. et al.* Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 795–804.
78. *Lund R, Andress D, Amdabe M. et al.* Differential effect of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium adsorption in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 31. P. 165–170.
79. *Mandl F.* Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Ostitis Fibrosa generalisata // *WKW Zentral.* 1926. Vol. 53. P. 260–264.
80. *Marx SE, Nuijten M, Andress DL. et al.* Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model // *Clin. Drug Investig.* 2010. Vol. 30. P. 545–557.
81. *Mascia S, Garofalo C, Donnarumma G. et al.* Role of paracalcitol in the management of non-dialysis CKD: state of art. Unmet needs // *G. Ital. Nefrol.* 2010. Vol. 27. P. 616–628.
82. *Mc Cance R.* Osteomalacia with Losser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age 15 years // *QJM.* 1947. Vol. 16. P. 33–47.
83. *Melamed M, Eustace J, Plantinga L. et al.* Changes in serum calcium, phosphate and PTH and risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 351–357.
84. *Messa P, Macário F, Yaqoob M. et al.* The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 36–45.
85. *Mirza M, Larsson A, Melbus H. et al.* Serum intact GFG23 associated with left ventricular mass hypertrophy and geometry in an elderly population // *Atherosclerosis* doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.013.
86. *Mittman N, Desiraju B, Meyer K. et al.* Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. P. 533–536.
87. *Mizobuchi M, Fumch J, Martin D, Slatopolsky E.* Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 709–715.
88. *Moe S, Chertow G, Coburn J. et al.* Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 760–771.
89. *Moe S, Drueke T.* Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product // *Am. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. P. 369–379.
90. *Moe S, Drueke T, Cunningham J. et al.* Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1945–1953.

91. *Nabeshima Y.* Regulation of calcium homeostasis by  $\alpha$ -Klotho and FGF23 // *Clin. Calcium*. 2010. Vol. 20. P. 1677–1685.
92. *Nakai K, Komava H, Fukagawa M.* New insight into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *J. Nephrol*. 2010. Vol. 23. P. 619–625.
93. *Nakane M, Fey T, Dixon D. et al.* Differential effect of vitamin D analogs on bone formation and resorption. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006. Vol. 98. P. 72–77.
94. *Nakane M, Ma J, Rose A. et al.* Differential effect of vitamin D analogs on calcium transport. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 103. P. 84–89.
95. *Nakanishi S, Kazama J, Nii-Komo T. et al.* Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 1171–1178.
96. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 1–201.
97. *Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J. et al.* Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. P. 1070–1078.
98. *Nguyen-Yamamoto L, Bolívar L, Strugnelli SA, Goltzman D.* Comparison of active vitamin D compounds and a calcimimetic in mineral homeostasis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1713–1723.
99. *Nowack R, Wachtler P.* Hypophosphatemia and hungry bone syndrome in a dialysis patient with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet-proposal for an improved monitoring // *Clin. Lab.* 2006. Vol. 52. P. 583–587.
100. *Owen R.* On anatomy of the Indian rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*) // *Trans. Zool. Soc. London*. 1862. Vol. 4. P. 31–58.
101. *Perward F. et al.* Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism *in vivo* and suppress 25-hydroxyl vitamin D1-alpha hydroxylase expression *in vitro* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. F1577–F1583.
102. *Pitts T, Piraino B, Mitro R. et al.* Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate and severe renal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 67. P. 876–881.
103. *Prader A, Illing R, Uehlinger R, Stalder G.* Rachitic infolder Knochen-tumors // *Helvet. Pediatr. Acta.* 1959. Vol. 14. P. 554–565.
104. *Prié D, Ravery V, Boccon-Gibod L. et al.* Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. P. 272–276.
105. *Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S. et al.* The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 575–583.
106. *Quinibi W, Nolan C, Ayns J.* Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon // *Kidney Int. Suppl.* 2002. Vol. 82. P. 73–80.
107. *Redden D, Szczech L, Tuttle R. et al.* Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2373–2380.
108. *Reichel H, Deiber B, Echmidt-Gayk H, Ritz E.* Calcium metabolism in early chronic renal failure: implication for the pathogenesis of hyperparathyroidism // *NDT.* 1991. Vol. 6. P. 162–169.
109. *Riccardi D, Brown EM.* Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010. Vol. 298. F485–499.
110. *Rickers H, Christiansen C, Christiansen P. et al.* Serum concentration of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function // *Nephron.* 1985. Vol. 39. P. 267–271.
111. *Rix M, Anduassen H, Eskildsen P. et al.* Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover with predialysis chronic renal failure // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. P. 1084–1093.
112. *Roussanne M.C., Lieberherr M., Souberbielle J.C. et al.* Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate // *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 31. P. 610–616.
113. *Sandström IV.* Om en ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur // *Ups Läk Föhr.* 1880. Vol. 15. P. 441–471.
114. *Schumock G.T, Walton S.M, Lee T.A. et al.* Comparative effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2011. Vol. 117. P. 151–159.
115. *Seiler S, Birgit R, Roth D. et al.* FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment // *NDT.* 2010. Vol. 25. P. 3983–3989.
116. *Shearer M.* Role of vitamin K and Gla-proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000. Vol. 3. P. 433–438.
117. *Shigematsu T, Kazama H, Yamashita T. et al.* Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. P. 250–256.
118. *Shimada T. et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. P. 429–435.
119. *Shimada T, Mizutani S, Muto T. et al.* Cloning and characterization of FGF23 as causative factor of tumor-induced osteomalacia // *Proc. Natl. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 6500–6505.
120. *Shimada T, Muto T, Urakawa I. et al.* Mutant FGF23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia *in vivo* // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143. P. 3179–3182.
121. *Shioi A, Nishizawa Y, Jono S. et al.* Beta-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cell // *Atheroscler. Tromb. Vasc. Boil.* 1995. Vol. 15. P. 2003–2009.
122. *Shireman T.L, Almebmi A, Wetmore J.B. et al.* Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. P. 1108–1116.
123. *Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. et al.* Role phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. P. 354–357.
124. *Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch J.* Differential effect of 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> and 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>2</sub> on calcium and phosphorus in normal and uremic rats // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 1277–1284.
125. *Spasowski G, Bervoets A, Bebens G. et al.* Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1159–1166.
126. *Sprague S, Laebl L, Amdahl M. et al.* Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1483–1490.
127. *Sterz R, Frye C.* Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism is associated with fewer infection-related events when compared with no vitamin D receptor [VDR] activator treatment // *XLVII ERA-EDTA Congress Abstract 450643.*
128. *Stevens L, Djurdjev O, Cardev S. et al.* Calcium, phosphate and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for complexity of the association between mineral metabolism and outcomes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 770–779.
129. *Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C. et al.* Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. P. 724–731.
130. *Tenfori F, Blayney M, Albert J. et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 531–540.
131. *Teng M, Wolf M, Lowrie E. et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 446–456.
132. *Ureca P, Jacobson S, Zitt E. et al.* Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 2852–2859.
133. *Wada K, Wada Y, Iino Y.* Two cases of acute renal hemorrhage undergoing maintenance hemodialysis after concurrent administration of cinacalcet // *Clin. Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 15. P. 783–787.
134. *Wald R, Sarnak M, Tighionart H. et al.* Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in Hemodialysis (HEMO) Study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 531–540.
135. *Wang S, Lapage J, Hirschberg R.* Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 2392–2399.
136. *Weaver CA, Gordon D.F., Kissil M.S. et al.* Isolation and complete nucleotide sequence of the gene for bovine parathyroid hormone // *Gene.* 1984. Vol. 28. P. 319–329.
137. *White K, Jonsson K, Carn G. et al.* The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumor that cause phosphate wasting // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 497–500.

138. Wu-Wong R, Nakane M, Ma J. et al. Effect of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 186. P. 20–28.

139. Wu-Wong R, Nakane M, Ma J. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: the role of VDR<sub>2</sub> activators // *Curr. Opin. in Investig. Drugs*. 2006. Vol. 7. P. 206–213.

140. Yang H, Curinga G, Glacbelli C. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization *in vitro* // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66. P. 2293–2299.

141. Young E, Albert J, Satayabum S. et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 1179–1187.

142. Zabir A, Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med*. 2007. Vol. 167. P. 1730–1737.

Дата получения статьи: 23.05.12

Дата принятия к печати: 12.07.12

## Проблемы фармакотерапии и заместительной почечной терапии у больных гепаторенальным синдромом (Обзор литературы)

**А.Ю. Николаев**

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России, г. Москва**

## Problems of pharmacotherapy and renal replacement therapy in patients with hepatorenal syndrome

*Review*

**A. Yu. Nikolaev**

**Department of Nephrology and Hemodialysis of the Russian Academy of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health, Moscow**

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром (ГРС), вазоконстриктор, акваретик-ваптан, трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт, альбуминовый диализ, плазмафильтрация, трансплантация печени.

Представлены данные об эффективности и осложнениях консервативного лечения ГРС агонистами 1-го типа рецептора вазопрессина (V1R), антагонистами 2-го типа рецептора вазопрессина (V2R), внутрипеченочным портосистемным шунтом. При терминальном ГРС описаны альбуминовый диализ или плазмафильтрация, сопряженная с адсорбцией и диализом (PFAD), использующиеся для подготовки к трансплантации печени. Последняя характеризуется удовлетворительной 5-летней выживаемостью больных и необычно высокой частотой почечной недостаточности, требующей хронического гемодиализа.

The review concerns hepatonephroprotective effects and complications of aquaretics (vaptans) – V2R antagonists of vasopressin, selective vasoconstrictors – V1R agonists of vasopressin, transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with HRS. Albumin dialysis and PFAD show temporary effects and give possibility to perform liver transplantation. The transplantation is characterized by satisfactory 5-year survival and unusually high frequency of dialysis-dependent renal failure.

**Key words:** hepatorenal syndrome, vasoconstrictor, vaptan-aquaretic, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, albumin dialysis, plasma filtration, liver transplantation.

Гепаторенальный синдром (ГРС) – прогностически неблагоприятная острая гемодинамическая почечно-печеночная недостаточность (ОППН), характерная для портального цирроза печени (ЦП) алкогольной этиологии или тяжелой формы острого алкогольного гепатита (ОАГ) [5, 6]. В последние десятилетия все чаще причиной ГРС становится вирусный ЦП. Так, при СПИДе

на долю ГРС приходится 5–10% случаев ОППН, что связано с ЦП вследствие сопутствующей инфекции гепатитом В или С [11].

ГРС проявляется олигурией с почечной недостаточностью (с удвоением креатинина каждые 2–3 нед.) на фоне минимального мочевого синдрома, выраженной портальной гипертензии с гиповолемической

**Адрес для переписки:** 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО Росздрава  
**Телефон:** (495) 959-04-47. Николаев Алексей Юрьевич  
**E-mail:** nephrology@mail.ru