

# Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек

Г.В. Волгина<sup>1</sup>, Н.А. Михайлова<sup>2</sup>, О.Н. Котенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», Москва, 127473, ул. Десятская 20, корп. 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, 123182, ул. Пехотная 3, Российская Федерация

**Для цитирования:** Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Котенко О.Н. Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):330-351. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-330-351

## The vitamin D receptor – a new therapeutic target for kidney disease

G.V. Volgina<sup>1</sup>, N.A. Michailova<sup>2</sup>, O.N. Kotenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, build. 1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital № 52, 3 Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

**For citation:** Volgina G.V., Michailova N.A., Kotenko O.N. The vitamin D receptor – a new therapeutic target for kidney disease. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):330-351. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-330-351

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, вторичный гиперпаратиреоз, D-гормон, активаторы рецепторов витамина D, парикальцитол, плейотропные эффекты

### Резюме

Витамин D – стероидный гормон (D-гормон) давно известен своей важной ролью в регуляции минерального обмена, минерализации костей и функционировании паращитовидных желез (ПЩЖ). Установлено, что дефицит витамина D (25(OH)D) является одним из факторов риска развития различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования в общей популяции, но его связь с заболеваемостью и смертностью пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) недостаточно изучена. Интерес нефрологов к активному метаболиту витамина D (VD) и его влиянию за пределами классических эффектов возрос за последние несколько лет, что обусловлено фактом обнаружения специфических рецепторов VD (VDR), локализованных в ядрах клеток многих органов и тканей, не связанных с минеральным обменом. Это резко изменило понимание роли, которую играют VDR, и последствия их активации. В ряде исследований были проанализированы отличия различных активаторов (агонистов) VDR и предложена новая концепция селективной активации VDR. Спектр опосредованных D-гормоном эффектов был расширен до плейотропных экстраклеточных действий. В настоящем обзоре мы подробно освещаем физиологию витамина D и влияние на неё многочисленных эндогенных и экзогенных факторов. Отдельно обсуждаются нарушения обмена витамина D при различных стадиях ХБП, тесная взаимосвязь активации VDR, секреции FGF23 и уровня  $\alpha$ -Клото. В разделе, посвященном

*Адрес для переписки:* Волгина Галина Владимировна  
e-mail: volginagv@mail.ru

*Corresponding author:* Dr. Galina V. Volgina  
e-mail: volginagv@mail.ru

роли активаторов VDR в лечении вторичного гиперпаратиреоза, рассмотрены возможности всего спектра существующих метаболитов витамина D в подавлении секреции паратгормона и влиянии на уровни кальция и фосфора. Приведены результаты недавних метаанализов, сравнивающих эффективность и безопасность селективных и неселективных активаторов VDR (aVDR). Наконец, мы представили достижения в новых областях терапевтического применения селективного активатора VDR парикальцитола как рено- и кардиопротектора, а также привели доводы о потенциальной роли в профилактике различных хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с ХБП.

### Abstract

Vitamin D is a steroid hormone (D-hormone) long known for its important role in the regulation of mineral metabolism, bone mineralization and the functioning of the parathyroid glands (PTH). It has been established that vitamin D (25(OH)D) deficiency is one of the risk factors for the development of various diseases, such as cardiovascular pathology, diabetes mellitus, obesity, malignant neoplasms in the general population, but its relationship with the morbidity and mortality of patients with chronic kidney disease (CKD) is not well understood. The interest of nephrologists in the active metabolite of vitamin D (VD) and its influence beyond the classical effects have increased over the past few years, due to the fact of the discovery of specific VD receptors (VDR) localized in the nuclei of cells of many organs and tissues that are not associated with mineral metabolism. In recent years, the understanding of the role played by VDRs and the consequences of their activation has changed dramatically. Several studies have analyzed the differences between various VDR activators (agonists) and proposed a new concept for selective VDR activation. The spectrum of D-hormone-mediated effects has been extended to pleiotropic extraskeletal actions. In this review, we cover in detail the physiology of vitamin D and the effect of numerous endogenous and exogenous factors on it. We separately discussed the metabolic disbalance of vitamin D in different stages of CKD, a close link between it and FGF23 secretion and the level of  $\alpha$ -Klotho. In the section on the role of VDR activators in secondary hyperparathyroidism treatment, we looked at the possibilities of the full spectrum of vitamin D metabolites in PTH secretion suppression and influences on calcium and phosphorus serum levels. Here are the results of recent meta-analyses comparing efficiency and safety selective and non-selective VDR activators. Finally, we presented advances in new areas of therapeutic use selective VDR activator paricalcitol as reno- and cardioprotector and also argued for its potential role in the prevention of different chronic non-infectious diseases in patients with CKD.

**Key words:** *chronic kidney disease, mineral bone disorders, secondary hyperparathyroidism, D-hormone, vitamin D receptor activators, paricalcitol, pleiotropic effects*

### Введение

Дефицит нативного витамина D (VD) является глобальной проблемой, затрагивающей почти миллиард людей по всему миру на протяжении всей жизни – от детства до преклонного возраста. Систематический обзор 195 исследований, посвященных оценке состояния VD в популяции, с суммарным количеством участников более 168000 из 44 стран, показал значительные колебания средних уровней циркулирующего 25(OH)D в диапазоне от 2 до 54 нг/мл (от 4,9 до 136,2 нмоль/л), причем в 88,1% исследований средние уровни были ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л), в 37,3% – ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) и в 6,7% – ниже 10 нг/л [1].

Высокая частота известных факторов риска дефицита VD может быть обусловлена снижением фотосинтеза эндогенного холекальциферола при старении, темном цвете кожи, зимнем сезоне, загрязнении воздуха, образе жизни с недостаточным пребыванием на солнце или чрезмерном использовании солнцезащитного крема, малоподвижном образе жизни и ограниченной активности на свежем воздухе, а также факторами, снижающими

биодоступность VD, в частности, такими как ожирение. Кроме того, двухступенчатый синтез VD (гидроксилирование в 25 и 1 позициях стеролов-предшественников) происходит под воздействием гем-содержащих ферментов из системы цитохрома P450 [2] и в присутствии ионов магния [3]. Таким образом, дефицит магния и железа, которые также широко распространены в популяции, способствуют недостаточности VD. Хотя кожный синтез является основным поставщиком VD, частично он может поступать из рациона питания, и доля потребностей в VD, удовлетворяемых из этих источников, может значительно варьировать в разных популяциях [4-7].

Индивидуальные различия в уровнях циркулирующего 25(OH)D и в гормональном ответе связаны с расовыми и генетическими различиями, на что указывают исследования ассоциаций по всему геному и исследования с использованием подхода к генам-кандидатам. Установлено, что на уровень 25(OH)D влияют варианты генов, участвующих в синтезе предшественников VD, гидроксилировании, транспорте VD (с помощью белка-переносчика), генетический полиморфизм рецептора витамина D (VDR), что может отражаться в разной

восприимчивости к болезням [8-10]. Эффективность активации VDR изменена при некоторых из этих полиморфных генотипов и может быть причиной повышенного риска развития эндокринной и почечной патологии: остеопороза, почечнокаменной болезни, диабетической нефропатии, гломерулярных заболеваний почек [11].

Помимо связи VD с фосфорно-кальциевым обменом и влиянием на структуру и метаболизм кости, в последние два десятилетия появилось большое количество исследований, выявивших ассоциативную связь между дефицитом VD и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, злокачественных опухолей, респираторных и аутоиммунных заболеваний, а также повышенной общей смертностью [12-17]. Такая связь логически предопределена наличием VDR практически во всех органах и тканях. Понимание роли VDR и последствий его активации за последние годы претерпело существенные изменения. В настоящее время известно, что VD наряду с эндокринным оказывает аутокринное/паракринное действие на многочисленные ткани-мишени, где присутствуют VDR и активна  $1\alpha$ -гидроксилаза, необходимая для локального синтеза кальцитриола (КТ), регулируют транскрипцию генов (геномный механизм) и внегеномные реакции, которые реализуются в результате взаимодействия VDR с поверхностными мембранами клеток и значительно влияют на метаболизм последних (Табл. 1) [18].

Метаболизм VD серьезно нарушается при ХБП, что приводит к снижению уровня не только  $25(\text{OH})\text{D}$ , но и его активной формы  $(1,25(\text{OH})_2\text{D}_3)$ , других метаболитов VD. Распространенность дефицита VD выше у пациентов с ХБП, чем в общей популяции [19]. Несмотря на ассоциативную связь между дефицитом VD и ХБП, нет доказательств причинно-следственного характера этой связи. Эпи-

демиологические исследования не часто предоставляют свидетельства о связи между функцией или повреждением почек и уровнем циркулирующего  $25(\text{OH})\text{D}$ . В нескольких исследованиях анализировались эффекты различных активаторов (агонистов) VDR, новая концепция избирательной активации VDR и спектр опосредованных VD эффектов. В результате последствия активации VDR были расширены до плейотропных внескелетных эффектов на системы и ткани организма, в которых эти рецепторы присутствуют [20-23].

### Физиология витамина D

Витамин D представляет собой сложную липофильную молекулу и большее его количество (80%) обеспечивается кожным синтезом. Под воздействием ультрафиолетового излучения (UVB 290-315 нм) 7-дегидрохолестерин (провитамин D<sub>3</sub>), который синтезируется в печени из холестерина, превращается в превитамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). Меньшее количество VD (20%), который представлен двумя формами, поступает с пищей вместе с кальцием (Ca) и фосфатами (P). Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) содержится в растениях или растительных продуктах, тогда как холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) в основном – в продуктах животного происхождения, таких как свежий и консервированный лосось, скумбрия и тунец, а также в масле печени трески.

Циркулирующий в крови VD и его метаболиты с помощью витамин D-связывающего белка (DBP) – специфического альфа-глобулина, переносится в печень, где он метаболизируется одним или несколькими ферментами, включая митохондриальный фермент CYP27A1 и микросомальный фермент CYP2R1. Активность 25-гидроксилирования в печени не находится под строгим физиологическим регулированием, и, таким образом, циркулирующие

Таблица 1 | Table 1

Локализация рецепторов витамина D в органах и тканях	
Localisation of vitamin D receptors in organs and tissues	
Система	Органы, ткани
Желудочно-кишечная	Пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка
Гепатобилиарная	Клетки паренхимы печени
Мочевыделительная	Почки, мочеточники, простата
Сердечно-сосудистая	Миокард, гладкомышечные клетки сосудов
Эндокринная	Гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники, В-клетки поджелудочной железы
Репродуктивная	Яички, яичники, матка, эндометрий, плацента,
Иммунная	Тимус, костный мозг, Т и В-клетки
Дыхательная	Клетки альвеол
Скелетно-мышечная	Остеобласты, остеоциты, хондроциты, поперечнополосатые миоциты
Эпидермис и его производные	Кератиноциты, молочные железы, волосные фолликулы
Центральная нервная	Мозговые нейроны
Соединительно-тканная	Фибробласты, клетки стромы

концентрации 25(OH)D (кальцидиола) в основном определяются поступлением VD с пищей и воздействием солнечного света. Уровень кальцидиола (КД) в сыворотке лучше всего отражает статус VD, поскольку гидроксилаза печени не регулируется отрицательной обратной связью и, таким образом, производство КД в основном зависит от субстрата. Хотя КД является наиболее распространенной формой VD в крови, он имеет минимальную способность связываться с VDR и вызывать биологический ответ [24, 25].

Неактивная форма 25(OH)D, соединенная с DBP, фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных отделах почечных канальцев, благодаря рецепторам мегалина-кубилина на апикальной мембране клеток. Оказавшись внутри клеток проксимальных канальцев, 25(OH)D под действием почечного фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы, также известного как CYP27B1, превращается в биологически активную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – кальцитриол (D-гормон) и поддерживает продукцию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , а также эндокринную и почечную активацию VDR, или возвращается в кровоток, чтобы сохранить сывороточные концентрации 25(OH)D и соединиться с внепочечными  $1\alpha$ -гидроксилазами для аутокринной активации VDR. Почечный фермент  $1\alpha$ -гидроксилаза находится под жестким регуляторным контролем, таким образом поддерживая физиологические уровни КТ в кровообращении (активируемые ПТГ и подавляемые фактором роста фибробластов23 (FGF23), КТ, Са и Р) [26, 27].

Как и другие стероидные гормоны, КТ оказывает свое действие через VDR и способен активировать около 3% генома человека. После связывания с VDR в цитоплазме комплекс КТ/VDR проникает в ядро и связывается с ретиноидным X-рецептором (RXR). Затем этот комплекс взаимодействует со специфическими последовательностями ДНК (элементами ответа на VD) в генах-мишенях и вокруг них, повышая или понижая их транскрипцию [28, 29]. Основная эндокринная функция КТ состоит в том, чтобы поддерживать гомеостаз Са за счет увеличения его абсорбции в кишечнике, стимулирования мобилизации из скелета и увеличения реабсорбции в дистальных канальцах. Кальцитриол также оказывает некальциемическое или плеiotропное действие помимо минерального обмена. С этой целью множество тканей и клеток, таких как желудочно-кишечный тракт, кожа, мышцы, сосудистая сеть и др. (Табл. 1), экспрессируют CYP27B1 и могут локально продуцировать КТ аутокринным/паракринным образом. В этих условиях КТ регулирует множество клеточных процессов, в частности, влияя на рост и дифференциацию нормальных и злокачественных клеток, врожденную иммунную функцию, сердечно-сосудистую функцию. В отличие от почечного фермента, внепочечная экспрессия CYP27B1 регулируется специфическими местными факторами, получая обрат-

ную связь от локально экспрессируемых CYP27B1 и CYP24A1, а также доступного КД. Метаболизм VD саморегулируется с помощью механизмов отрицательной обратной связи:  $1\alpha$ -гидроксилирование является лимитирующей стадией биоактивации VD. Паратиреоидный гормон, FGF23, Са и Р – основные регуляторы почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы, в то время как регуляция внепочечной  $1\alpha$ -гидроксилазы отличается от таковой в почке и включает цитокины. Таким образом, спектр опосредованных VD эффектов расширяется до плеiotропных экстраклеточных [12-14, 20, 21, 30, 31].

На синтез КТ оказывают влияние ПТГ и FGF23/Клото комплекс, кость, где VD участвует в регуляции ее метаболизма и, в частности, в адекватной минерализации. Хотя VD необходим для нормальной минерализации костей, его основная роль в этом отношении, по-видимому, в значительной степени опосредована и связана с усилением абсорбции Са и Р в тонком кишечнике. Сохранение концентрации этих ионов в нормальном диапазоне облегчает отложение гидроксиапатита в костном матриксе. Основное влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на кости, возможно, заключается в усилении мобилизации запасов Са при недостаточном количестве диетического Са для поддержания его нормального уровня. Поддержание уровня сывороточного Са в узком референтном диапазоне также крайне важно для нормального функционирования всех систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и передачи сигнала в нейромышечных синапсах). При низкой концентрации Са в крови, КТ, как и ПТГ, усиливает остеокластическую резорбцию кости, связываясь с рецепторами в клетках линии остеобластов и стимулирует систему RANK для усиления пролиферации, дифференцировки и активации остеокластической системы из ее моноцитарных предшественников. При нормальной концентрации Са КТ способствует минерализации кости, промотируя фиксацию Са и Р. Поэтому активные соединения VD успешно используются в качестве терапевтического средства для лечения остеопороза [33].

Быстрота восстановления потерь Са осуществляется за счет резорбции костной ткани (легкодоступного резервуара Са в организме) под воздействием ПТГ, стимулирующего остеокласты, и, во вторую очередь, за счет активации  $1\alpha$ -гидроксилазы с повышением синтеза D-гормона и увеличением кишечной абсорбции Са. Для выведения избыточного Р, высвобождающегося из кости и всасывающегося в кишечнике параллельно с Са, ПТГ обладает фосфотоническим действием, схожим с таковым у FGF23. FGF23 – циркулирующий пептид костного происхождения, в первую очередь действует на почки, регулируя гомеостаз Р и VD, подавляет почечный канальцевый ко-транспорт Р, вызывая фосфатурию и снижая его концентрацию в сыворотке. Во-вторых, FGF23 подавляет экспрессию

мРНК и белка  $1\alpha$ -гидроксилазы, продукцию почками и концентрацию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке.

Накопление  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  может действовать как механизм отрицательной обратной связи на метаболизм витамина  $\text{D}_3$ , ингибируя  $25$ -гидроксилазу и  $1\alpha$ -гидроксилазу, соответственно. Чтобы предотвратить избыточное накопление КТ,  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  метаболизируются  $24$ -гидроксилазой с образованием  $24,25$ -гидроксивитамина  $\text{D}/24,25(\text{OH})_2\text{D}$  и  $1,25,24(\text{OH})_3\text{D}$  (биологически неактивных метаболитов), которые далее выводятся с желчью.  $24$ -гидроксилаза обнаружена в почках, кишечнике, лимфоцитах, фибробластах, костях, коже, макрофагах и, возможно, других тканях. Почка и кишечник являются основными участками гормональной инактивации  $\text{VD}$  из-за высокой активности  $24$ -гидроксилазы в них. Кроме того, липофильный  $\text{VD}$  может эффективно накапливаться в жировой ткани, но его влияние на адипоциты еще не расшифровано [34, 35].

Эстрогены, глюкокортикоиды, кальцитонин и соматотропин также могут опосредованно влиять на синтез КТ через изменение синтеза ПТГ. Саморегуляция катаболизма  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  осуществляется прямо, за счет увеличения экспрессии фермента  $24$ -гидроксилазы и ингибирования  $1\alpha$ -гидроксилазы, и косвенно, за счет подавления синтеза ПТГ в ПЩЖ.  $25(\text{OH})\text{D}$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и  $24$ -гидроксилированные метаболиты являются наиболее важными и хорошо изученными, но существуют и другие физиологические метаболиты  $\text{VD}$ , роль которых еще предстоит установить в будущих исследованиях [36].

### Нарушение обмена витамина $\text{D}$ при заболеваниях почек

Заболевания почек тесно связаны с изменением метаболизма  $\text{VD}$ . Хроническая болезнь почек влияет на все ключевые этапы метаболизма  $\text{VD}$ , а именно на секрецию, активацию, деградацию  $\text{VD}$  и продуктов его метаболизма, и характеризуется как низкими концентрациями  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , так и резистентностью к  $\text{VD}$  [33, 37].

Причины изменения метаболизма  $\text{VD}$  при ХБП различны и включают нарушение синтеза холекальциферола вследствие снижения кожной конверсии  $7$ -дегидрохолестерина из-за ограниченного воздействия солнечного света на пигментированную (за счет отложения меланина, липохромных ферментов и каратиноидов) кожу уремиков, диетические ограничения, нарушение всасывания в кишечнике холекальциферола и эргокальциферола и  $25$ -гидроксилирования в печени, потери  $25(\text{OH})\text{D}$ - $\text{DBP}$  при тяжелой протеинурии, снижение  $25(\text{OH})\text{D}$ - $\text{DBP}$ , повреждение повторной реабсорбции  $25(\text{OH})\text{D}$  из-за пониженной экспрессии почечного мегалина, повышения деградации  $25(\text{OH})\text{D}$ , индуцированной высоким содержанием  $\text{FGF23}$  и др. [37-40].

Снижение уровня КТ и повышение уровня ПТГ происходит на ранних стадиях ХБП и нарастает с прогрессирующей потерей функции почек. Так, у 13% пациентов с  $\text{pСКФ} > 80$  мл/мин уровень КТ составляет  $< 22$  пг/мл, а уровень ПТГ  $> 65$  пг/дл, в то время как уровни  $\text{Ca}$  и  $\text{P}$  в сыворотке остаются нормальными [41].

В отличие от пациентов без заболевания почек, при ХБП синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  по крайней мере частично, субстрат-зависимый, как было показано у  $\text{ГД}$  пациентов со значительным повышением уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  после 4-недельного приема КТ. В клетки проксимальных канальцев доставляется небольшое количество КД и теряется почечный мегалин, необходимый для его реабсорбции [42, 43].

Снижение функционирующей массы нефронов сопровождается прогрессирующей потерей почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы, ключевого фермента, участвующего в биосинтезе КТ.  $\text{FGF23}$ , синтезируемый остеоцитами и остеобластами в ответ на задержку  $\text{P}$ , действует в двух направлениях: снижает реабсорбцию  $\text{P}$  в проксимальных канальцах независимо от ПТГ и препятствует синтезу КТ (подавляя активность  $1\alpha$ -гидроксилазы и активируя  $24$ -гидроксилазу), тем самым уменьшая  $\text{D}$ -зависимую абсорбцию  $\text{P}$  в кишечнике. Концентрация  $\text{FGF23}$  в плазме крови увеличивается на ранних стадиях ХБП, раньше, чем возрастает синтез ПТГ и появляется явная гиперфосфатемия. Причины повышенного уровня  $\text{FGF23}$  у пациентов с ХБП изучаются в течение многих лет. Концентрация  $\text{FGF23}$  в плазме крови увеличивается на ранних стадиях ХБП, прежде чем обнаруживается увеличение содержания  $\text{P}$  в плазме крови. Клинические, также, как и экспериментальные исследования на животных, показывают, что уровни  $\text{FGF23}$  при ХБП увеличиваются раньше, чем ПТГ [44].  $\text{Taal M.W.}$  и соавт. [45] считают, что статус  $\text{VD}$  критически определяет порядок повышения уровня  $\text{FGF23}$  или ПТГ. В то время как у пациентов с ХБП  $\text{C3}$  и высоким уровнем  $\text{VD}$ ,  $\text{FGF23}$  был повышен у большей части пациентов по сравнению с ПТГ по всем стратам СКФ, то у пациентов с недостаточностью  $\text{VD}$  была обнаружена противоположная картина с опережающим увеличением ПТГ.

В дополнение к теории о том, что почечный клиренс  $\text{FGF23}$  снижается по мере прогрессирования ХБП, в последние годы была подчеркнута резистентность конечных органов к фосфатурическому действию  $\text{FGF23}$  из-за дефицита белка  $\alpha$ -Клото [46, 47]. Для связи  $\text{FGF23}$  с рецепторами  $\text{FGFR-1}$  и  $\text{FGFR-3}$  на эпителиальных клетках канальцев требуется присутствие  $\alpha$ -Клото, который функционирует как ко-рецептор, придающий специфичность  $\text{FGFR-1}$  и  $\text{FGFR-3}$  в отношении  $\text{FGF23}$ . У лиц без патологии почек  $\text{FGF23}$  ингибирует секрецию ПТГ, однако у пациентов с ХБП этого не происходит вследствие дефицита  $\alpha$ -Клото, экспрессия и синтез которого уменьшается в канальцах и ПЩЖ по мере

прогрессии ХБП и увеличения возраста, и может предшествовать повышению FGF23 [48-51].

Повышенный уровень FGF23 в плазме крови связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием МКН-ХБП. Однако  $\alpha$ -Клото способен оказывать независимые от FGF23 аутокринные или паракринные эффекты, регулируя функцию различных ионных каналов и транспортеров (в том числе натрий-фосфорных) и может самостоятельно индуцировать фосфатурию в проксимальных канальцах. Накапливается все больше доказательств снижения синтеза почечного  $\alpha$ -Клото раньше увеличения синтеза костными клетками FGF23. Благодаря этим компенсаторным механизмам, уровень P сыворотки остается в пределах нормы до тех пор, пока СКФ не упадет ниже 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [52-56].

Постоянно повышенный уровень FGF23, необходимый для поддержания нормального сывороточного P, неизбежно пролонгирует подавление синтеза КТ, снижение активной абсорбции P и Ca в кишечнике с развитием гипокальциемии. Ингибирование синтеза КТ возникает вследствие подавления активности  $1\alpha$ -гидроксилазы не только FGF23, но и ацидозом, накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочевая кислота), гиперфосфатемией. Таким образом, основной причиной раннего дефицита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при ХБП, вероятно, является повышение уровня FGF23 и других ингибирующих  $1\alpha$ -гидроксилазу факторов, а не потеря массы действующих нефронов, которая становится значительной на более поздних стадиях ХБП [57-59].

ПТГ поддерживает баланс Ca в организме, регулируя уровень Ca в крови, высвобождение из кости, всасывание в кишечнике и выведение с мочой. Присутствие VDR и рецепторов, чувствительных к Ca (CaSR) в главных клетках ПЩЖ, позволяет ПЩЖ реагировать на VD и Ca – два основных регулятора ее функции. Кальций и VD оказывают как независимое, так и совместное действие на торможение

функции ПЩЖ. Помимо модуляции своего собственного рецептора, VD также регулирует CaSR, что делает ПЩЖ более чувствительными к подавляющему действию Ca. VD активирует VDR на ПЩЖ только при нормальном или высоком уровне Ca и наоборот, VDR подавляется при гипокальциемии и активируется CaSR.

Общее снижение VD вызывает повышение уровня ПТГ за счет механизма отрицательной регуляции: связываясь с VDR ПЩЖ, активный VD ингибирует транскрипцию гена ПТГ. Повышение ПТГ, в свою очередь, ускоряет метаболизм и резорбцию костной ткани и активирует экспрессию гена FGF23 в костях. FGF23 усиливает инактивацию VD как положительно, так и отрицательно  $1\alpha$ -гидроксилазой и 24-гидроксилированием  $25(\text{OH})\text{D}$ . Таким образом, замыкается порочный круг компенсаторного, все более возрастающего синтеза ПТГ главными клетками ПЩЖ, что является причиной развития её поликлональной гиперплазии, сменяющейся в дальнейшем узловой моно- или мультиклональной [60-63].

### Активаторы рецепторов витамина D в терапии вторичного гиперпаратиреоза

Дефицит VD является центральным связующим звеном между FGF23, Клото, P и другими компонентами МКН, такими, как ПТГ и Ca. В лечении МКН-ХБП в течение нескольких десятилетий, в основном при лечении вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и остеопороза, используются различные препараты витамина D (Табл. 2).

В рекомендациях KDIGO по МКН-ХБП, опубликованных в 2017 году, предлагается измерять уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  у пациентов с ХБП 3-5D стадий и корректировать дефицит и недостаточность VD с использованием стратегий лечения для общей популяции. Однако эти руководящие принципы не предусматривают ни конкретного порогового

Таблица 2 | Table 2

#### Номенклатура витамина D и активаторов VDR

##### Vitamin D and VDR activators nomenclature

Номенклатура	Описание		Название, молекула
Витамин D (нативные производные витамина D)	Нативный или пищевой витамин D	Прогормон	Холекальциферол (D3) Эргокальциферол (D2)
	Продукт первого гидроксилирования витамина D в печени.	Прегормон	Кальцидиол (25-OH-D3) Эркальцидиол (25-OH-D2)
Активный витамин D	Продукт второго гидроксилирования витамина D в почках. Напрямую связывается с VDR.	Гормон	Кальцитриол (1,25-OH <sub>2</sub> -D3)
Агонист VDR	Синтетический аналог кальцитриола, превращается в кальцитриол в печени перед связыванием с VDR. Неселективный активатор VDR.	Прогормон	Альфакальцидол (1 $\alpha$ -OH-D3)
	Действует как синтетический агонист VDR, но не превращается в кальцитриол до связывания. Избирательно активирует последующие метаболические пути – селективный активатор VDR.	Гормон	Парикальцитол (19-nor,1,25 $\alpha$ -OH <sub>2</sub> -D2)

уровня 25(OH)D для начала приема добавок VD, ни оптимального целевого значения. Что касается лечения ВГПТ, то рекомендации KDIGO предлагают у пациентов с ХБП С3-5 и уровнем иПТГ выше верхнего референсного предела исследовать уровень VD и в случае дефицита корректировать его добавлением нативного VD. В то же время признано, что при ХБП С3-5 оптимальные уровни ПТГ неизвестны. У пациентов с ХБП 5D рекомендуется поддерживать уровень иПТГ в диапазоне от 2-х до 9-и раз выше верхнего нормального предела для используемого анализа, что в последнее время подвергается сомнению. Рекомендации по применению нативного VD при лечении ВГПТ у диализных больных отсутствуют [64].

Кроме того, следует отметить, что одна из проблем с изучением и лечением препаратами VD в популяции пациентов с ХБП с нарушением функции почек заключается в том, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> не часто контролируется в рутинной клинической практике и не может быть надежно оценен из-за его более короткого периода полувыведения, значительного местного продуцирования и паракринного действия. И высокий уровень ПТГ, и низкий уровень Са в сыворотке рассматриваются как клинические «доказательства» дефицита 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который в некоторых обсервационных исследованиях связан со смертностью.

Вопрос о том, являются ли оптимальные уровни 25(OH)D для пациентов с ХБП такими же, как и для общей популяции, остается предметом дискуссий. В исследовании, проведенном у 14200 пациентов с ХБП С1-5, выявлена тенденция к обратной взаимосвязи между 25(OH)D и иПТГ на всех пяти стадиях. Интересно, что при достижении уровня 25(OH)D в диапазоне 42-48 нг/мл дальнейшее снижение ПТГ прекращалось. По мнению авторов, это свидетельствует о более высоком пороге оптимального уровня 25(OH)D у пациентов с ХБП, чем в общей популяции. Хотя на ранних стадиях ХБП добавление прогормона VD позволяет успешно лечить ВГПТ, на более поздних стадиях и у диализных пациентов его эффективность ограничена [65, 66].

Christodoulou M. и соавт. [67], учитывая пробелы в доказательной базе управления статусом VD при МХН-ХБП, провели систематический обзор 22 РКИ (рандомизированных клинических исследований), связанных с результатами применения различных форм VD или его аналогов у пациентов с додиализной ХБП. Добавление нативного VD оказывало противоречивое влияние на концентрацию ПТГ и мета-анализ показал его недостоверное снижение ( $P=0,08$ ), в то время как кальцифедиол, кальцитриол и парикальцитол последовательно снижали ПТГ. Увеличение FGF23 на фоне введения аналогов VD было обнаружено во всех 3 исследованиях, в которых сообщалось о FGF23, но не изменилось в 4 исследованиях с VD или кальцифедиолом.

Высокий аффинитет связывания с VDR и, как следствие, максимальное воздействие на клетку, обеспечивается, если в 1 и 25 позициях в молекуле VD углерод связан с гидроксильной группой. Поэтому, так называемые, нативные формы VD (холекальциферол и эргокальциферол), а также промежуточные метаболиты естественного и синтетического происхождения (кальцидиол, альфакальцидол и доксеркальциферол) существенно уступают по силе стимуляции VDR активной форме VD КТ и синтетическому метаболиту VD парикальцитолу (ПК).

По мере уточнения патогенетических аспектов МХН-ХБП, менялось и представление о сопряженных с ней негативных эффектах. Помимо неблагоприятных изменений в костной ткани, огромное значение для исходов ХБП имеет внескелетная, прежде всего сосудистая, кальцификация. Ранее было показано, что частым препятствием адекватного подавления гиперсекреции ПТГ является гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение активаторов VDR и усугубляющие кальцификацию мягких тканей и сосудов. Дозо-зависимое развитие гиперкальциемии и гиперфосфатемии с возможными последующими кальцификациями мягких тканей и сосудов, а также опасения по поводу развития адинамического заболевания костей, формирования нефролитиаза, побудили к разработке аналогов КТ для подавления ПТГ с меньшей кальциемической активностью [68, 69].

Создание ПК явилось ответом на этот вызов в клинической практике, требовавшем активатор VDR с «широким терапевтическим окном», позволяющим эффективно снижать синтез ПТГ клетками ПЩЖ, сводя при этом к минимуму возможность повышенной абсорбции Са и Р в кишечнике. Парикальцитол обеспечивает это «широкое терапевтическое окно» (т.е. большой интервал безопасных доз) именно за счет различной силы воздействия на VDR, расположенных на ПЩЖ и на энтероцитах.

Синтезированный в 1985 г. парикальцитол (19-нор-1 $\alpha$ 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>) лишен экзоцентрического углерода в 19 позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную эргокальциферолу. Изменения в строении молекулы ПК приводит к тому, что он селективно связывается только с определенными VDR, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коактиваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных активаторов VDR, что приводит к трансактивации/транскрепции различных генов и определяет разницу как физиологических процессов минерального и костного метаболизма, так и метаболизма клеток других тканей.

Для оценки профиля экспрессии генов в культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, подвергшихся инкубации с КТ и ПК, использовалась технология микрочипирования ДНК. Хотя большая часть профиля была идентичной, ПК

активировал и инактивировал ряд иных генов, не жели КТ [70]. Например, при оценке транскрипционной регуляции генов, ответственных за транспорт Ca, ПК в 10 раз слабее, чем КТ, индуцирует кальбиндин D-mРНК и еще менее силен как индуктор появления кальциевых транспортных каналов в ткани [71]. Тканевая селективность может быть частично обусловлена различным эффектом ПК и КТ на синтез метаболических ферментов, таких как цитохром P450 CYP3A4 и CYP24A1.

Парикальцитол является единственным зарегистрированным в России селективным активатором VDR. К настоящему времени в экспериментальной и клинической практике накопилось большое количество сведений об уникальных свойствах этого препарата. Установлено, что ПК практически не повышает уровень P в терапевтических дозах, в то время как КТ приводит к достоверному повышению P. ПК приводит к одинаковому с КТ понижению уровня ПТГ в дозах, соотносящихся 1:3/1:4, согласно данным РКИ III фазы [72].

В рандомизированном двойном слепом активно-контролируемом исследовании с 29 больными ХБП на программном гемодиализе (ПГД), у которых потребление Ca составляло 2,0 г/сут, ПК в дозе 6 мкг/сут приводил к всасыванию Ca на 15% меньше, чем КТ в дозе 2 мкг/сут [73]. Вследствие разницы в абсорбции Ca, назначение КТ приводило к дополнительному накоплению до 46 мг элементарного Ca ежедневно в сравнении с больными, принимающими ПК. Поскольку нормальное содержание Ca в мягких тканях примерно соответствует 5000 мг, ежедневное превышение потребления на 46 мг, если они не включаются в кость и не выводятся через диализат, за 6 мес удвоит экстраскелетный Ca, что неизбежно приведет к кальцификации тканей. Прямые сравнительные исследования ПК и КТ показали, что ПК имеет меньший кальциемический и фосфатемический эффект даже при превышении дозы КТ в 6-8 раз [74].

Менее выраженное влияние ПК на уровень Ca и P сыворотки в сравнении с КТ было подтверждено и в исследованиях в условиях реальной клинической практики. Девятнадцать пациентов на ПГД в течение 6 мес получали в/в ПК по поводу ВГПТ в исходной средней дозе 4,21 мкг/диализ (к концу исследования средняя доза снизилась до 3,1 мкг/диализ). Средний сывороточный Ca исходно равнялся 2,2 ммоль/л, к концу исследования -2,4 ммоль/л (максимальный уровень не превышал 2,5 ммоль/л), средний исходный P сыворотки был равен 1,6 ммоль/л, к концу исследования - 1,7 ммоль/л [75].

В небольшом РКИ ( $n=20$ ) сравнивали эффективность перорального приема ПК в дозе 2 мкг 3 р/нед и КТ в дозе 0,5 мкг 3 раза в неделю у диализных пациентов с ВГПТ. К концу 3 мес терапии степень снижения ПТГ и число пациентов, достигших целевого интервала ПТГ не различалась по группам.

Уровень P не менялся в обеих группах, но уровень Ca возрос на 0,11 ммоль/л через 2 нед после начала терапии в группе КТ и не менялся в группе ПК [76].

Эффективность ПК в лечении ВГПТ давно уже не вызывает сомнений. Более того, число исследований, подтверждающих преимущества ПК, в сравнении с другими активаторами VDR, неуклонно растет. Например, по данным одного из многих длительных сравнительных исследований, ПК снижал ПТГ на 50% в полтора раза быстрее, чем КТ, при этом гиперкальциемия развивалась реже, а число больных, демонстрировавших стабильный уровень ПТГ до конца наблюдения (12-24 мес) – больше [77-79].

Отдельная проблема в лечении ВГПТ – это неэффективность неселективных активаторов VDR, обнаруживаемая в различные сроки от начала лечения. По данным M. Cozzolino и соавт. причинами неудачи являются развитие резистентности к активаторам VDR, которая наблюдается в 20-30% случаев и быстрое нарастание уровня Ca выше 2,55 ммоль/л, которое не позволяет адекватно увеличить дозу препарата, способную подавить секрецию ПТГ. Таким образом, неудача терапии определяется в тех случаях, когда прием активаторов VDR в течение 6 мес не приводит к достижению уровня ПТГ ниже 600 пг/мл и/или когда уровень Ca стойко превышает 2,55 ммоль/л. Предикторами неудачи терапии активаторами VDR являются, по мнению авторов, продольный размер ПЩЖ >9 мм, уровень FGF23 >10 нг/мл и позднее начало терапии при уровне ПТГ >600 пг/мл. Выходом из сложившейся ситуации, как следует из обзора, является переключение пациента с терапии неселективными активаторами VDR на терапию ПК [80].

Действительно, на сегодняшний день существует большое количество работ, демонстрирующих успешное достижение целевых уровней ПТГ при замене КТ или альфакальцидола на ПК в случае неудачи их применения. Еще в 2001 г. было опубликовано одно из первых подобных исследований, для участия в котором было отобрано 37 пациентов с тяжелым ВГПТ (уровень ПТГ >600 пг/мл, средний – 901 пг/мл), у которых предшествующая в/в терапия КТ была неэффективна. У 14 пациентов соотношение доз КТ: ПК при переводе составляла 1:4, у оставшихся 23 больных – 1:3. Через 2 мес у пациентов, получавших ПК в дозе в 4 раза большей чем КТ, средний уровень ПТГ составил 197 пг/мл, а у тех, кто получал ПК в дозе в 3 раза большей, чем КТ – средний уровень ПТГ был 341 пг/мл, т.е. снижение было более плавным. Через 12 мес терапии все пациенты достигли целевого интервала ПТГ и удерживали его в течение еще 4 мес последующего наблюдения. При этом уровни Ca и P оставались стабильными в течение всего 16-месячного периода исследования [81].

Другое исследование включало 12 больных ХБП C5D и ВГПТ, получавших в течение 12 мес КТ



в дозе 4 мкг/нед. Уровень ПТГ оставался >300 пг/мл (средний 487 пг/мл). Пациенты переведены на ПК в дозе ПТГ/80 на 12 мес. ПТГ достиг целевого диапазона (150-300 пг/мл, средний 217 пг/мл) через 1 мес после переключения. Снизились уровни ЦФ и Р, незначительно повысился уровень Са (с 2,3 до 2,4 ммоль/л) [82].

В дальнейшем было показано, что ПК может обеспечить длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных со средним и тяжелым ВГПТ, резистентных к лечению КТ. Авторы исследования рекомендуют при резистентности к КТ больных с ВГПТ среднего и тяжелого течения переходить на терапию ПК в дозе 3-4 мкг/диализ при ПТГ >800 пг/мл и в дозе 1,5-3 мкг/диализ при ПТГ 600-800 пг/мл [83].

Эффективность ПК в лечении ВГПТ как на додиализных стадиях, так и в диализной популяции была подтверждена в большом наблюдательном исследовании «реальной клинической практики», проведенными в 90 нефрологических центрах Германии и Австрии в 2003-2008 гг. В исследовании участвовал 761 пациент (105 с преддиализной ХБП и 569 – на ПГД). Все пациенты ранее получали различные неселективные активаторы VDR, 36% также получали цинакальцет. Однако достичь целевого уровня ПТГ (в соответствии с рекомендациями KDOQI, 2003) у этих пациентов не удавалось. Все пациенты были переведены на терапию ПК. В течение 12 мес терапии среди пациентов с преддиализной ХБП целевого диапазона достигли 33%, а среди пациентов на ПГД – 36%. При этом эпизоды гиперкальциемии за время наблюдения не превышали 2% от всех контрольных измерений к 4-му месяцу терапии, а затем снижались до 1,1% к 12 мес наблюдения [84].

Время от времени публикуются мета-анализы, суммирующие результаты сравнительных РКИ ПК и других препаратов, используемых в лечении ВГПТ. Так, в 2019 г. был опубликован мета-анализ сравнения эффективности ПК и КТ в лечении ВГПТ [85]. К сожалению, авторы смогли отобрать только 6 РКИ из 441, причем для анализа 50% снижения уровня ПТГ использовались только 3 РКИ, для сравнения влияния на уровень Са – 2 РКИ. В результате достоверных различий ни в эффективности, ни в безопасности препаратов не отмечено. Заслуживает внимания мета-анализ РКИ сравнивавших ПК и цинакальцет в лечении ВГПТ у пациентов на ПГД [86]. В анализ было включено 7 РКИ, суммарное число пациентов леченых ПК – 456, цинакальцетом – 412. Препараты не уступали друг другу в эффективности снижения уровня ПТГ. Уровень Р сыворотки не различался достоверно в группах. Закономерно, цинакальцет в большей степени снижал уровень Са сыворотки.

Наиболее представительным является мета-анализ 13 исследований (4 когортных и 9 РКИ), оценивавший эффективность и безопасность ПК в терапии ВГПТ. Общее число пациентов составило 112695. Парикальцитол продемонстрировал

большую эффективность в снижении уровня ПТГ по сравнению с остальными активаторами VDR (КТ, альфакальцидол, доксеркальциферол). Уровень Са сыворотки, с учетом гетерогенности исследований, достоверно был ниже в группе ПК. Особенно впечатляющими были результаты влияния на общую смертность, которая была достоверно существенно ниже в группе ПК [87].

В отношении влияния ПК на морфологию кости таких представительных клинических исследований с биопсийным контролем, как РКИ BONOFIDE с цинакальцетом [88], не проводилось, но существуют многочисленные экспериментальные работы с убедительными результатами. Так, в работе К.А. Hruska и S. Teitelbaum [89], сравнивавшей влияние на морфологию кости ПК и КТ, ПК восстанавливал объем кости, поверхность остеобластов и объем остеоида, а также снижал поверхность остеокластов. КТ увеличивал объем остеоида и поверхность остеобластов только в более высоких дозах, причем одновременно увеличивалась поверхность остеокластов. Остеокласты не имеют VDR, и разница в воздействии на них объясняется тем, что ПК в меньшей степени, чем КТ индуцирует синтез остеопротегерин-лиганда (OPGL или RANKL), запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию кости [90]. Клинические исследования с использованием маркеров обмена кости в сыворотке также подтвердили меньшее резорбтивное действие ПК по сравнению с КТ и доксикальциферолом у больных на ПГД [74]. Такое влияние ПК на метаболизм кости способствует снижению сосудистой кальцификации, т.к. возрастает депозиция Са и Р в ортотропных участках.

### Ренопротективные эффекты активаторов VDR

Все больше данных свидетельствует о том, что заболевания почек тесно связаны с недостаточным уровнем VD. Как единственный ядерный рецептор, который опосредует биологическую активность  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , активность VDR нарушается при дефиците VD, который, как полагают, вносит вклад в патогенез заболевания почек. В почках VDR в основном экспрессируется в эпителиальных клетках проксимальных и дистальных канальцев, подоцитах и эпителиальных клетках собирательных трубок. Кроме того, VDR обнаруживается в плотном пятне юкстагломерулярного аппарата, но его экспрессия мезангиальных клетках клубочков низкая [91].

Известно, что VD и его аналоги оказывают сильное влияние на баланс иммунных клеток, что привлекло внимание нефрологов [92]. Так, Li X. и соавт. выявили у пациентов с IgA нефропатией (IgA-НП) увеличение протеинурии (ПУ) и снижение рСКФ пропорционально снижению циркулирующего  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $p < 0,05$ ). Дефицит VD коррелировал

с более высоким тубулоинтерстициальным баллом по Оксфордской классификации ( $p=0,008$ ). Риск достижения первичной конечной точки был значительно выше у пациентов с дефицитом 25(OH)D по сравнению с пациентами с более высоким уровнем 25(OH)D ( $p=0,001$ ). При оценке с использованием модели пропорциональных рисков Кокса было установлено, что дефицит 25(OH)D является независимым фактором риска прогрессирования почечной недостаточности [ОР 5,99; 95% ДИ 1,59-22,54,  $p=0,008$ ]. Таким образом, результаты клинического испытания показали, что дефицит VD значительно коррелирует с более неблагоприятными клиническими исходами и повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с IgA-НП [93]. В клинических исследованиях пероральное назначение активатора VDR уменьшало ПУ и оказывало ренопротективное действие при комбинированной терапии VD и такролимусом у пациентов с IgA-НП [94-96]. Таким образом, клинические данные свидетельствуют о том, что терапия VD может оказывать ренопротективное действие за счет влияния на цитокины, рецепторы иммуноглобулинов и метаболизм лейкотриенов.

Установлено, что у пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) VD предотвращает потерю костной массы и увеличивает частоту ремиссии нефротического синдрома [97]. Реакция на начальное лечение глюкокортикоидами является индикатором прогноза ИНС. В некоторых исследованиях также сообщается о полиморфизме гена VDR при ИНС, который может использоваться в качестве предиктора стероидной реакции [98, 99]. Было показано, что лечение агонистами VDR снижает альбуминурию и уменьшает повреждение клубочков в экспериментальных моделях заболеваний почек.

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ VITAL, показавшие достоверное снижение ПУ на 28% у пациентов с диабетической нефропатией при приеме ПК в дозе 2 мкг/сут в течение 24 недель без нежелательных явлений в виде гиперкальциемии [100]. Антипротеинурическое действие ПК в дозах как 1 мкг/сут, так и 2 мкг/сут, в сравнении с плацебо было подтверждено во многих РКИ и у пациентов с различными гломерулярными заболеваниями [101-104]. В публикациях отмечалась разная степень снижения ПУ (от 17 до 70%), что, возможно, было связано с различной продолжительностью терапии. Стойкость снижения была так же различной: от немедленного возвращения к исходной ПУ, до полугодового сохранения достигнутых результатов после отмены препарата.

Большинство исследователей обращали внимание на независимое от ингибиторов РААС антипротеинурическое действие ПК. Неожиданные результаты были получены в отношении способности ПК снижать не только ПУ, но и потери белка через перитонеальную мембрану у пациентов на постоян-

ном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) [105]. Так, у 23 пациентов на ПАПД назначение ПК в средней дозе 1,3 мкг/сут потери белка через перитонеальную мембрану сократились с 0,91 до 0,76 г/л, что позволило уменьшить суточную потерю белка через брюшину с 7,55 до 6,46 г. При этом на 15% повысилась ультрафильтрация (т.е. возросли проницаемые свойства брюшины). Одновременно снизилась и ПУ на 22%. Авторы отнесли эти эффекты за счет противовоспалительного и антифибротического действия ПК.

Возможность усиления антипротеинурического эффекта посредством назначения ПК пациентам, получавшим максимально переносимые дозы ингибиторов РААС, тестировалась в проспективном наблюдательном исследовании [106]. В исследование было включено 48 пациентов со средней СКФ 38 мл/мин и средней суточной ПУ 2,44 г/сут, получавших ингибиторы РААС в малых дозах или не получавших таковые. Всем пациентам увеличили дозы ингибиторов РААС до максимально переносимых (в виде монотерапии одним препаратом или терапии двумя препаратами этой группы). Средний уровень суточной ПУ снизился до 1,23 г, однако ни у одного пациента не достиг 0,5 г (конечная точка) за 3 мес лечения. После этого к терапии был добавлен ПК перорально в начальной дозе 1 мкг/сут. Если уровень ПТГ позволял, то доза ПК увеличивалась под его контролем. Общая продолжительность сочетанной терапии ингибиторами РААС и ПК продолжалась 6 мес., наблюдение проводилось еще 3 мес после отмены ПК. К концу терапии ПК средний уровень суточной ПУ снизился до 0,61 г, а у 37% пациентов был ниже 0,5 г. После отмены ПК уровень ПУ вернулся к исходным значениям. Таким образом, был подтвержден достоверный антипротеинурический эффект ПК.

В мета-анализе 7 РКИ, проведенных с 2008 по 2014 г., авторы изучали влияние VDRa (КТ и ПК) на такие конечные точки, как ПУ и сердечно-сосудистые события (ССС) у пациентов на додиализных стадиях ХБП [107]. Исследователи подтвердили, что VDRa уменьшают частоту ССС и снижают степень ПУ в сравнении с плацебо, а также сообщили о наличии эпизодов гиперкальциемии в случае применения ПК, но не КТ. Такие выводы, на первый взгляд, идут вразрез с многократно подтвержденным меньшим гиперкальциемическим эффектом ПК по сравнению с КТ (но не с плацебо!), однако при ближайшем анализе приведенной работы, становятся сомнительными. Из 7 РКИ только 2 относились к сравнению терапии КТ с плацебо, а 5 – к сравнению терапии ПК с плацебо. Причем, суммарное количество пациентов на терапии ПК было 346, а на терапии КТ – только 72. Поэтому резонно предположить, что суммарный эффект в отношении снижения ССС и ПУ достигнут благодаря ПК. В то же время, дозы ПК были 1 мкг/сут ( $n=158$ ) и 2 мкг/сут

( $n=188$ ), а дозы КТ у всех 72 пациентов равнялись 0,5 мгт дважды в неделю (т.е. 0,14 мгт/сут). Иными словами, гиперкальциемический эффект применения ПК и КТ тестировался при соотношении доз 10:1 и 20:1, что и предопределило результат.

Одним из факторов прогрессии ХБП является хроническое воспаление в паренхиме почек (инфильтрация иммунными клетками, секретирующими провоспалительные цитокины). Способность ПК подавлять воспалительный процесс в почечной паренхиме исследовали *in vivo* и *in vitro* в работе S. Lucisano и соавт. [108]. У 40 пациентов с ХБП С4-5 и ВГПТ и 40 здоровых добровольцев (контроль) изучали показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеры воспаления (NGAL, СРБ, интерлейкины 1, 6, 17, TNF- $\alpha$  и др.) в крови и в культуре макрофагов, а также степень ПУ до и через 24 часа после однократного в/в введения ПК в дозе 5 мгт. Как *in vivo*, так и *in vitro* было обнаружено значительное достоверное снижение провоспалительных цитокинов после введения ПК.

В лечении тяжелых инфекций, особенно вызванных грамм-негативной флорой, широко применяются аминогликозиды. Основные неблагоприятные последствия их применения включают ото- и нефротоксичность. Аккумуляция аминогликозидов в эпителии проксимальных канальцев приводит к генерированию свободных радикалов, оксидативному стрессу, повреждению мембран, и, в конечном итоге, некрозу клеток [109]. Восстановление почечной функции после аминогликозид-индуцированного острого повреждения почек происходит медленно, а у пациентов с предшествующей ХБП нередко заканчивается стойким снижением СКФ. Чтобы определить возможность антиоксидантного и нефропротективного эффекта ПК при использовании аминогликозидов, J. Vulut и соавт. [110] предприняли экспериментальное исследование на крысах с амикацин-индуцированной нефропатией. Крысы были разделены на 4 группы: контрольную, получавшие только ПК в дозе 0,4 мгт/кг/д, только амикацин в дозе 1,2 г/кг/д и ПК в сочетании с амикацином. В качестве маркеров оксидативного стресса изучали динамику уровней малонового диальдегида, супероксид-дисмутазы и 8-оксо-2-дезоксигуаназина (преобладающей формы свободно-радикального повреждения ДНК) в сыворотке. Так же контролировался клиренс креатинина и проводилось морфологическое исследование ткани почек. Исследование показало достоверное снижение выраженности оксидативного стресса на фоне введения амикацина совместно с ПК, существенно менее выраженное повреждение канальцев и незначительное снижение клиренса креатинина. Таким образом, экспериментальные данные являются предпосылкой для дальнейшего клинического исследования ПК в качестве нефропротектора при терапии аминогликозидами различных инфекций.

При ХБП активация РААС и воспаление почек стимулируют фиброз почек и прогрессирование заболевания почек до терминальной почечной недостаточности (ТПН). В недавно опубликованном экспериментальном исследовании были изучены антифибротические эффекты лечения двумя VDRa – ПК и КТ в эквивалентных дозах (соотношение доз 3/1) в течение 4 недель. Было установлено, что при снижении СКФ увеличивалась активация РААС, воспаление почек и интерстициальный фиброз. Лечение ПК уменьшало почечный коллаген I и почечный интерстициальный фиброз за счет снижения активации РААС вследствие изменения в почках уровней ренина, рецепторов ангиотензина I и AT-II, воспаления почек за счет снижения уровня воспалительных лейкоцитов CD45, дезинтергана и металлопротеиназы, мРНК трансформирующего фактора роста бета и E-кадгерина. Кальцитриол показал аналогичные тенденции без существенных изменений в большинстве этих биомаркеров. Данные результаты позволили исследователям прийти к заключению, что ПК эффективно ослабляет почечный интерстициальный фиброз, индуцированный снижением СКФ, благодаря сочетанию ингибирующих действий на РААС, воспаление и эпителиально-мезенхимальный переход [111].

В экспериментальном исследовании на животной модели прогрессирующего фиброза почек было показано, что как монотерапия ПК, так и сочетанная терапия ПК и рамиприлом уменьшает фиброз на 13 и 18%, соответственно и пролонгирует выживаемость органа в отличие от моно- и сочетанной с рамиприлом терапии КТ, не продемонстрировавшего антифибротических свойств [112].

Назначение КТ снижает клубочковую гипертрофию, смягчает потерю подоцитов и уменьшает гипертрофию утолщенной ГБМ. Кроме того, введение КТ притупляет снижение содержания VDR в клубочках и увеличение VEGF, коллагена IV и нитротирозина, которые увеличиваются в клубочках крыс SNX. Кроме того, КТ ингибирует увеличение экспрессии клубочкового ET1, а также снижение экспрессии клубочкового eNOS. Почечная интерстициальная патология также показала улучшение при лечении активаторами VDR, о чем свидетельствует уменьшение дилатации и атрофии канальцев вместе со снижением макрофагальной инфильтрации и фиброза. Дополнительные исследования показывают, что ПК может ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который может быть ответственен за фиброз почек.

#### **Влияние парикальцитола на сердечно-сосудистую систему**

Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с ХБП гораздо выше, чем в общей популяции вне зависимости от возраста.

Данные наблюдений показывают, что существует тесная связь между функцией почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и смертностью. Аномалии компонентов МКН-ХБП, включая P, VD, PTH, Клото и FGF23, патологии кости, связываются с неблагоприятными изменениями в структуре или функции сердца, не зависящих от АД [113-115]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что нарушение активации VDR представляет собой одного из ключевых игроков, отрицательно влияющего на здоровье сердечно-сосудистой системы [116].

В обширной обзорной литературе сообщается о связи между низким уровнем VD и частотой сердечно-сосудистых исходов, включая смертность от ССЗ и серьезные сердечно-сосудистые события, но при этом большинство исследований сосредоточено на 25(OH)D. Несмотря на многочисленность исследований, единодушного мнения о взаимосвязи между VD и ССЗ в разных популяциях не получено. Не все исследования также выделяли популяцию с ХБП, в которой метаболизм VD нарушен и вследствие этого в большей степени снижен уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Наблюдательные исследования пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), в частности, демонстрируют, что лечение 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в форме КТ или аналогов VD связано с уменьшением смертности. В последнее время становится все более очевидным, что селективный VDRa парикальцитол, является мощным средством в арсенале контроля кардиоренального синдрома и сосудистой дисфункции у пациентов с ХБП [117, 118].

ХБП сопровождается сосудистой и эндотелиальной дисфункцией, при этом наличие МКН-ХБП вносит дополнительные изменения в патофизиологию сердечно-сосудистой системы. Высокий уровень P ухудшает состояние эндотелия *in vitro* и у пациентов, тогда как растворимый α-Клото, по-видимому, оказывает благотворное влияние на сосудистую сеть, способствуя выживанию гладкомышечных клеток сосудов и стимулируя выработку оксида азота [119, 120]. Благодаря влиянию VD на α-Клото или непосредственно через VDR, агонисты витамина D улучшают функцию эндотелия и уменьшают жесткость сосудов, что было показано в нескольких пилотных исследованиях при ХБП [117, 121-124].

Одним из механизмов, задействованных в повышении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП С3-5 является накопление асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора синтазы оксида азота [125, 126]. Снижение уровня NO приводит к усилению вазоконстрикции и утяжелению АГ у пациентов с ХБП, что увеличивает риск смерти. В кросс-секционном обсервационном исследовании с участием 93 пациентов, находившихся на ПГД (37 в группе, получавшей ПК и 56 – в группе без aVDR), изучалось влияние терапии

ПК на уровень АДМА, а также взаимосвязь между этим уровнем и смертностью. Общее время наблюдения составило 36 мес. У пациентов, получавших ПК, уровень АДМА достоверно дозо-зависимо снижался и был ниже, чем у не получавших ПК. Это подтверждает снижение эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов под воздействием ПК. В одновариантном анализе АДМА был достоверно связан со смертностью пациентов, однако при мультивариантном анализе, включавшем возраст, АД, наличие СД, эта достоверность нивелировалась. Возможные положительные эффекты с точки зрения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении ПК и его связи с АДМА и синтезом оксида азота неизвестны. Необходимы исследования для подтверждения этого эффекта и определения основного патофизиологического механизма [126].

Мета-анализ 5 РКИ с целью определения влияния VDR на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ХБП С3-4 был предпринят шведскими исследователями [127]. Только одно исследование использовало холекальциферол в дозе 300000 МЕ в начале исследования и через 8 нед., в остальных использовался ПК в дозах 1 и 2 мкг/сут. Мерилем функционального состояния эндотелия во всех исследованиях служили поток-опосредованное расширение сосудов и скорость пульсовой волны. В двух исследованиях дополнительно исследовались показатели Эхо-КГ и кровотока микроциркуляторного русла. Результаты мета-анализа подтвердили улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии VDRA. Учитывая, что подавляющее большинство пациентов получали именно ПК, можно сказать, что мета-анализ подтвердил его эффективность в отношении терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов на диализных стадиях ХБП.

Однако, согласно исследованию С. Zoccali и соавт. [128], следует учитывать динамику уровня фосфатов (P) в сыворотке пациента. В приведенной публикации было продемонстрировано, что при стабильном уровне P эндотелиальная функция под воздействием ПК улучшалась на 137%, но если уровень P за время терапии ПК (12 недель) увеличивался более чем на 0,13 ммоль/л, то это положительное влияние полностью нивелировалось.

Атеросклероз представляет собой сложный процесс, управляемый множеством патогенетических механизмов, включая воспаление, окислительный стресс, накопление окисленного ЛПНП и др. В последнее время растет понимание того, что при ХБП изменения метаболизма костной ткани коррелируют как с общим состоянием здоровья, так и с ССЗ или даже смертностью, наблюдаемых в этой группе пациентов [129-131]. Помимо VD, ключевой детерминант метаболизма костной ткани и Са, остеопрогерин (OPG) и остеопонтин (OPN), регулируется на ранних стадиях атеросклеротического течения [132-134].

Неадекватная активация РААС является основным фактором риска, ответственным за прогрессирование заболеваний почек, и открытие ингибирования РААС D-гормоном привлекло большое внимание. Y. Li и соавт. впервые сообщили, что экспрессия ренина и продукция ангиотензина II (АТII) в плазме крови значительно повышаются у мышей-мутантов с отсутствием VDR, что приводит к АГ и гипертрофии сердца, в то время как лечение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  подавляет экспрессию ренина [135]. В последующих экспериментальных исследованиях нокаутированных животных с отсутствием VDR,  $1\alpha$ -гидроксилазы и нарушением функции почек показано развитие гипертензии, выраженной атрофии канальцев, интерстициального фиброза, повышение экспрессии ренина и накопление АТII в почке [136-139].

Доказано, что лечение ПК способно уменьшить гломерулярное и тубуло-интерстициальное повреждение почек, ослабить гипертрофию сердца путем блокирования активации почечной и миокардиальной РАС [140-142]. В большой когорте из 3316 пациентов с ССЗ было обнаружено, что концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови независимо и обратно коррелируют с активностью ренина в плазме и уровнем АТ II [143]. Кроме того, исследование, проведенное у 50 пациентов с впервые выявленной АГ, показало, что дефицит VD был связан со стимуляцией активности РААС. Эти результаты демонстрируют, что VDR обеспечивает ренопротекцию за счет ингибирования РААС. Высокий уровень VD ингибирует ренин и таким образом снижает активность РААС и, возможно, АД [144-147].

Влияние FGF23 и  $\alpha$ -Клото на АД изучено недостаточно хорошо. Недавние сообщения предполагают связь FGF23 с АГ, возможно, из-за увеличения экспрессии ко-транспортера хлорида натрия в дистальных канальцах [148, 149]. В то же время FGF23 может также увеличивать АД опосредованно через ингибирование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  или косвенными эффектами через взаимодействие с РААС. Эта гипотеза подтверждается исследованиями, демонстрирующими влияние FGF23 на уменьшение ангиотензин-конвертирующего фермента 2, фермента, который расщепляет ангиотензин [150-153]. Теоретически VDR могут вызвать неблагоприятное повышение FGF23, но с другой стороны, этот эффект компенсируется стимуляцией эндогенной экспрессии  $\alpha$ -Клото.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является сильным маркером кардиоваскулярного риска у пациентов с ХБП. Было обнаружено, что полиморфизм гена VDR у пациентов с ГПН связан с ГЛЖ [154, 155]. Различные клинические испытания показали, что стимуляция VDR с помощью VDRA снижает риск сердечно-сосудистой смерти пациентов с ХБП. Многоцентровое исследование с участием 1516 пациентов выявило, что применение низких

доз VDRA в преддиализных стадиях ХБП может снизить частоту возникновения ССЗ после начала диализа [156], общую и сердечно-сосудистую смертность и увеличить выживаемость [157, 158].

В общенациональном когортном исследовании, включавшем 8675 пациентов на программном ГД, проведенный многофакторный анализ плеiotропных эффектов VDRA в отношении ССЗ, злокачественных новообразований и инфекции показал, что использование VDRA ассоциируется со значительно более низкими показателями инфицирования, смертей, связанных со злокачественными новообразованиями, но не с сердечно-сосудистой смертью [159]. Кроме того, Naves-Díaz M. и соавт. [160] оценили влияние перорального применения КТ на выживаемость ГД пациентов из шести латиноамериканских стран с медианой наблюдения 16 мес. Регрессионный анализ Кокса показал, что у 7203 пациентов, получавших пероральный VDRA, наблюдалось значительное снижение общей, сердечно-сосудистой, инфекционной и неопластической смертности по сравнению с 8801 пациентами, не получавшим VD.

В РКИ PRIMO не была достигнута первичная конечная точка: уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ХБП С3-4 и сохранной фракцией выброса под воздействием ПК в дозе 2 мг/сут в течение 48 нед. [161]. Последующий анализ результатов исследования PRIMO показал значительное снижение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) как индикатора диастолической дисфункции в группе ПК по сравнению с плацебо, несмотря на аналогичный контроль АД и использование ингибиторов РААС. Был отмечен синергетический эффект между ингибиторами РААС и ПК с наибольшим снижением ИОЛП у пациентов, получающих оба препарата. ИОЛП продолжал улучшаться в период с 24 до 48 недели исследования, что позволило предположить, что более длительная терапия могла быть более эффективной. Был также оценен натриуретический пептид В-типа (BNP), биохимический маркер сердечной недостаточности. Уровень BNP повышался на протяжении всего исследования в обеих группах, однако в группе ПК этот рост был ослаблен. Ограничения этого исследования включают возможность ложноположительных результатов из-за анализа *post hoc*, исключение пациентов с тяжелой ХБП, тяжелой гипертрофией или дисфункцией левого желудочка и небольшое количество сердечно-сосудистых событий, которые исключали оценку каких-либо преимуществ снижения ИОЛП для тяжелых исходов, таких как сердечная недостаточность [162]. Кроме того, была достигнута конечная точка по снижению числа сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов, получавших ПК [163].

Экспериментальное исследование влияния ПК на развитие фиброза миокарда в модели гипертро-

фической кардиомиопатии показало, что изолированное назначение ПК, так же, как и ПК в сочетании с лозартаном достоверно нормализуют диастолическую функцию миокарда ЛЖ. На основании изученных маркеров метаболизма миоцитов и развития фиброза, а также морфологического исследования миокарда, авторы объяснили такой эффект как улучшением функции кардиомиоцитов, так и замедлением фиброза и ангиогенеза миокарда под воздействием ПК. Этот эффект потенцировался при сочетании ПК с лозартаном [164].

Сосудистая кальцификация является частым и преждевременным явлением у пациентов с заболеванием почек, приводящим к ригидности сосудов и повреждению конечных органов [165]. Прокальцифицирующие стимулы при заболевании почек включают повышенный уровень P в сыворотке, избыточное употребление VD, нагрузку Ca при применении фосфат-связывающих веществ на основе Ca, пищевые добавки и диализат с высоким содержанием Ca, а также воспаление. Эти эффекты могут усугубляться недостаточной активностью ингибиторов кальцификации, включая магний, витамин K или сниженную экспрессию Klotho [166, 167]. Например, нагрузка P и истощение  $\alpha$ -Klotho последовательно вызывают кальцификацию и снижают эластичность сосудов *in vitro* и *in vivo* у животных [168, 169]. Точно так же восстановление нормальной экспрессии  $\alpha$ -Klotho у животных агонистами витамина D или снижение воздействия P могут обратить предотвратить кальцифицирующий фенотип [170].

На процесс кальцификации сосудов при ХБП также напрямую влияет ПК. Активация VDR снижает процесс сосудистой кальцификации за счет подавления индукторов кальцификации таких как коллаген I типа, костный сиалопротеин, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , или через активацию супрессоров кальцификации: матричного Gla-протеина, остеопонтин и остеокальцин [171]. Li X. и соавт. [172] продемонстрировали прямую защиту от кальцификации сосудов с помощью ПК и обнаружили, что ПК может влиять на белки, участвующие в процессе кальцификации гладкомышечных клеток, включая костный морфогенетический белок-2 (BMP2), ФНО- $\alpha$  и остеопонтин. Остеопонтин напрямую участвует в регуляции кальцификации сосудов и, как было установлено, способствует ингибированию действия ПК при кальцификации гладкомышечных клеток. Прямое влияние ПК на VDR, расположенные на гладкомышечных клетках сосудов, можно объяснить различными эффектами ПК на гены-мишени, участвующие в патогенезе кальцификации сосудов, независимо от ранее предложенных механизмов, таких как модуляция воспалительного ответа или различные гиперфосфатемические и гиперкальциемические эффекты.

В другой экспериментальной работе, оценивавшей степень кальцификации сосудов под воздействием ПК и других VDRa (КТ и доксеркаль-

циферола) было продемонстрировано, что КТ и доксеркальциферол способны усиливать экспрессию RunX-2, являющегося транскрипционным фактором, запускающим процесс активной кальцификации тканей. В отличие от них ПК не вызывает подобных процессов в стенках артериол и не провоцирует их кальцификацию [173]. У пациентов с ХБП снижение прокальцифицирующих стимулов, таких как фосфат, при одновременном усилении ингибиторов кальцификации за счет использования VDRA, магния и витамина K может быть эффективным рациональным средством для комбинированной терапии МКН. Проверка этой гипотезы требует дополнительных исследований.

В совокупности эти клинические и экспериментальные данные показывают, что применение селективного VDRA может иметь значительное преимущество перед другими метаболитами VD в комплексной терапии ССЗ у пациентов с заболеваниями почек.

#### **Влияние терапии парикальцитолом на хроническое воспаление, эритропоз и выживаемость пациентов с ХБП**

Сама процедура гемодиализа является провокатором активации хронического воспаления, индуцируя синтез цитокинов клетками иммунной системы в ответ на соприкосновение с чужеродными материалами диализных мембран и кровепроводящих магистралей, а также эндотоксинами, попадающими в кровоток из диализирующего раствора. Повышенные уровни маркеров системного хронического воспаления (СРБ, ферритин, фибриноген, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и др.) определяются у >65% пациентов на ПГД [174]. В исследовании V. Kuntsevich и соавт. [175] сравнивали цитокиновый профиль у 20 пациентов, при введении ПК в дозе 0,1 мкг/кг в течение первых 5 мин процедуры ГД или в течение последних 5 мин процедуры. В первом случае отсутствовало повышение факторов миграции лейкоцитов и хемотаксиса эозинофилов, во втором случае к концу процедуры уровни этих цитокинов возрастали. Данные свидетельствуют, что ПК способен подавлять возбуждение иммунной системы в ответ на контакт с чужеродными агентами на процедуре ГД.

Пациенты с ХБП страдают инфекционными заболеваниями, в том числе септического характера значительно чаще, чем лица общей популяции в силу многих причин: сниженного иммунного ответа, предшествовавшей иммуносупрессивной терапии, высокой коморбидности, наличия входных ворот инфекции в виде постоянных центральных катетеров, перитонеальных катетеров при проведении заместительной почечной терапии [176]. Изменения сосудов и миокарда в условиях инфекционного процесса включают дисрегуляцию вазоактивных ме-

диаторов, повышение проницаемости сосудистой стенки, нерегулируемую адгезию молекул к эндотелиальным клеткам, лейкоцитарную инфильтрацию. В миокардиоцитах возникает метаболическая и митохондриальная дисфункция, апоптоз и некроз клеток, хроническое воспаление, что неизбежно повышает риск смерти [177].

Экспериментальные данные *in vitro* (полученные на культуре эндотелиальных клеток, в которых воспаление индуцировали экспозицией с TNF- $\alpha$ ) и *in vivo* (полученные на животной модели инфекционного воспаления миокарда), показали, что ПК способен предотвращать индуцированную TNF- $\alpha$  экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, уменьшать трансудацию в микроциркуляторном русле и эндотоксемическое воспаление миокарда. По мнению авторов, такие данные стимулируют организацию клинических исследований применения ПК как дополнительного терапевтического агента в лечении септических осложнений [178].

Проблема резистентности к ЭПО у пациентов с длительно существующей уремией приводит к необходимости повышения доз ЭПО и, как следствие, возрастанию неблагоприятных эффектов такого лечения. Известно, что существует ассоциативная связь между степенью стимуляции VDR (уровнями различных метаболитов VD), гемоглобином и месячными дозами эритропоэтина. Концентрация VD в сыворотке независимо от других факторов связана с резистентностью к терапии стимуляторами эритропоэза [179,180]. Успешная терапия цинакальцетом тоже ассоциируется со снижением резистентности к ЭПО [181].

С целью выявления агента, способного наиболее эффективно снижать ЭПО-резистентность, было проведено кросс-секционное исследование, в котором приняли участие 196 пациентов с анемией на ПГД без железодефицита, инфекций и госпитализаций по любым причинам в течение последних 3 мес [182]. В результате только ПК достоверно снижал индекс недостаточной чувствительности к ЭПО как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с К. Интересно, что ни КТ, ни цинакальцет не приводили к достоверному уменьшению индекса резистентности.

У трансплантированных пациентов с уровнем ПТГ выше 100 пг/мл, сохранявшемся более года после пересадки почки, назначение ПК приводило к нормализации ПТГ, умеренному росту FGF23, но, одновременно, к усилению экспрессии гена  $\alpha$ -Клото и уровня  $\alpha$ -Клото в периферической крови [183]. Гипотетически, учитывая значение уровня  $\alpha$ -Клото для выживаемости как трансплантированной почки, так и пациента, можно предположить, что назначение ПК пациентам с МКН-ХБП в посттрансплантационном периоде может улучшить исходы трансплантации. Но РКИ, которые бы отслеживали долгосроч-

ное влияние ПК на подобные конечные точки после трансплантации пока не проводилось.

Лучшая выживаемость пациентов на ПГД, получавших терапию ВГПТ с помощью ПК, в сравнении с другими активаторами VDR, была отмечена в работах американской команды исследователей [184, 185] на материале 2-х летнего наблюдения 58058 пациентов. Уже приводившийся в этой статье мета-анализ также подтверждает лучшую выживаемость, обеспечиваемую терапией ПК [87].

Следует отметить тот факт, что преимущество в отношении выживаемости лечения активаторами VDR наблюдалось даже у пациентов с низким уровнем ПТГ, высоким содержанием Са и высоким уровнем Р. Важно, что на сегодняшний день ни в одном исследовании не сообщалось о связи использования аналогов VDR с повышенной смертностью [186-190].

### Заключение

Минерально-костные нарушения включают изменения в метаболизме минеральных ионов и VD, которые широко распространены при ХБП и ТХПН и во многих случаях связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Через воздействие на активацию РААС, кальцификацию сосудов, эндотелиальную функцию, ремоделирование сердца и нарушение проводимости, МКН могут быть прямой причиной усугубления сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП. Тем не менее, оценка и лечение МКН изобилуют проблемами из-за биологической напряженности между многими его компонентами, такими как Са и Р с регулирующими их гормонами FGF23 и ПТГ; FGF23 с его ко-рецептором  $\alpha$ -Клото; и VD с контролем Са и Р.

В подавляющем большинстве обзорных исследований и РКИ парикальцитол демонстрирует превосходство в терапии ВГПТ у пациентов с ХБП, а также в нефро- и кардиопротективном действии, снижении степени воспаления и улучшении эффективности ЭПО-терапии по сравнению с другими ВДР. Это превосходство обеспечивает лучшую выживаемость как органа, так и пациента. Получены многообещающие данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии ПК на выживаемость аллотрансплантата почки.

Учитывая вышеизложенное, селективная активация VDR с помощью парикальцитола может быть, в дополнение к нормализации минерально-костного обмена, эффективным терапевтическим инструментом замедления прогрессирования заболеваний почек и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Список литературы

- Hilger J, Friedel A, Herr R. *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014; 111(1):23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840.
- Malczewska-Lenczowska J, Sitkowski D, Surala O. *et al.* The Association between Iron and Vitamin D Status in Female Elite Athletes. *Nutrients.* 2018; 10:167. doi:10.3390/nu10020167
- Erem S, Atfi A, Razzaque M. S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2019; 193:105400. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105400
- Chen TC, Chimeb F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, *et al.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 460(2):213-7. 39.
- Kroll M.H., Bi C., Garber C.C. *et al.* Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One.* 2015; 10(3):e0118108. doi: 10.1371/journal.pone.0118108.
- Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Regular use of sunscreen on vitamin D levels. *Arch Dermatol.* 1995; 131(11):1337-9.
- Wortsman J, Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):690-3.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. *et al.* Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010; 376(9736):180-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
- Abn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. *et al.* Genome wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(13):2739-45. doi: 10.1093/hmg/ddq155.
- Levin G.P., Robinson-Cohen C., de Boer I.H. *et al.* Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012; 308(18):1898-905. doi: 10.1001/jama.2012.17304.
- Santoro D., Caccamo D., Gagliostro G. *et al.* Vitamin D metabolism and activity as well as genetic variants of the Vitamin D Receptor (VDR) in chronic kidney disease patients. *J. Nephrol.* 2013, 26(4), 636-644. doi: 10.5301/jn.5000203.
- Grandi N.C., Breitling L.P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* 2010; 51:228-33.
- De Boer I.H., Levin G., Robinson-Cohen C. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 156(9):627-34. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00004.
- Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. *et al.* Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
- Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D. *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1:CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
- Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1):76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
- Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. *et al.* Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014; 348:g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903.
- Dusso A.S. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int Suppl.* 2011; 1(4):136-41. doi: 10.1038/kisup.2011.30.
- Nigwekar S.U., Bhan I., Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60:139-156. Doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.035
- Bover J., Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl.* 2011; 1:122-9. doi: 10.1038/kisup.2011.28.
- Rojas-Rivera J., de la Piedra C., Ramos A., Ortiz A., Egado J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9):2850-65. doi: 10.1093/ndt/gfq313.
- Egido J., Martínez-Castelao A., Bover J. *et al.* The pleiotropic effects of paricalcitol: Beyond bone-mineral metabolism. *Nefrologia.* 2016; 36(1):10-18. doi: 10.1016/j.nefro.2015.11.003.
- Lanyera J., Scialla J.J. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38(6):542-558. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.08.001.
- Kopic S., Geibel J.P. Gastric Acid, Calcium Absorption, and Their Impact on Bone Health. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (1): 189-268. doi: 10.1152/physrev.00015.2012.
- Lagumova Z., Porojnicu A., Lindberg F. *et al.* The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season *Anticancer. Res.* 2009; 29(9):3713-20.
- Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4):815-43. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
- Zittermann A., Ernst J.B., Birschmann I., Dittrich M. Effect of Vitamin D or Activated Vitamin D on Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Chem.* 2015; 61(12):1484-94. doi: 10.1373/clinchem.2015.244913.
- Hausler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. *et al.* Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol. Rev.* 2016; 96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1376(1):29-52. doi: 10.1111/nyas.13219.
- Kidd P.M. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev.* 2010; 15(3):199-222.
- Grandi N.C., Breitling L.P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* 2010; 51(3-4):228-233. doi:



10.1016/j.ypmed.2010.06.013.

33. *Dusso A., Gonzalez E.A., Martin K.J.* Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4):647-655. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.005

34. *Lieben L., Carmeliet G.* The Involvement of TRP Channels in Bone Homeostasis. *Front. Endocrinol (Lausanne). Novel Extracellular Signalling Mechanisms in Bone.* 2012; 3:99. doi: 10.3389/fendo.2012.00099.

35. *De Luca H.F.* Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80:1689-1696.

36. *Courbebaisse M., Lanske B.* Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(5):a031260. doi: 10.1101/cshperspect.a031260.

37. *Nigvekar S.U., Tamez H., Thadhani R.I.* Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep.* 2014; 3:498. doi: 10.1038/bonekey.2013.232.

38. *Rhee C.M., Ahmadi S-F., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.* Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9:235-245. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12264>

39. *Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P. et al.* Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010; 39:243-53. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.002>

40. *Michaud J., Naud J., Ouimet D. et al.* Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:1488-1497. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080815>

41. *Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71(1):31-8.

42. *Chesney R.W.* Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(1):7-14. doi: 10.1007/s00467-015-3050-5.

43. *Friedl C., Zitt E.* Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 11(10):109-122. doi: 10.2147/IJNRD.S97637.

44. *Hasegawa H., Nagano N., Urakawa I. et al.* Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 78(10):975-980. doi: 10.1038/ki.2010.313.

45. *Taal M.W., Thurston V., McIntyre N.J., Fluck R.J., McIntyre C.W.* The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86(2):407-413. doi: 10.1038/ki.2013.537.

46. *Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79:1370-1378. <https://doi.org/10.1038/KI.2011.47>

47. *Nitta K., Nagano N., Tsuchiya K.* Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014; 128(1-2):1. doi: 10.1159/000365787.

48. *Pavik I., Jaeger P., Ebner L. et al.* Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence sug-

gested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transpl.* 2013; 28(2):352-359. doi: 10.1093/ndt/gfs460.

49. *Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. et al.* Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16(5):722-729. doi: 10.1007/s10157-012-0621-7.

50. *Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al.* Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(1):124-136.

51. *Lim K., Lu T.S., Molostov G. et al.* Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation.* 2012; 125(18):2243-2255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405.

52. *Kuro-O M.* The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jan;15(1):27-44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.

53. *Lacroix J.S., Urena-Torres P.* Potential application of fibroblast growth factor 23-klotho axis in chronic kidney disease. *Nephrol Ther.* 2020; 16(2):83-92. doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.003.

54. *Kuro-O M.* Klotho and endocrine fibroblast growth factors: marker of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(1):15-21. doi: 10.1093/ndt/gfy126.

55. *Krajcnik T., Björklund P., Marsell R. et al.* Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *Endocrinology.* 2007; 195(1):125-131.

56. *Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Bone Miner Res.* 2004; 19(3):429-435.

57. *Portale A.A., Wolf M., Juppner H. et al.* Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9:344-353. doi: 10.2215/CJN.05840513.

58. *Seiler S, Heine G H, Fliser D.* Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease *Kidney Int.* 2009;76:S34-S42. doi: 10.1038/ki.2009.405.

59. *Wolf M.* Mineral (Mal) Adaptation to Kidney Disease – Young Investigator Award Address: American Society of Nephrology Kidney Week 2014. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(10):1875-85. doi: 10.2215/CJN.04430415.

60. *Bellasi A., Galassi A., Mangano M., Di Lullo L., Cozzolino M.* Vitamin D Metabolism and Potential Effects of Vitamin D Receptor Modulation in Chronic Kidney Disease. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):680-688. doi: 10.2174/1389200218666170427112735. PMID: 28460623.

61. *Negrea L.* Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis (Basel).* 2019; 5(2):59-68. DOI: 10.1159/000495138

62. *Pasaoglu O.T., Senelmis A., Hevaci O. et al.* FGF23, alpha-Klotho and vitamin D mediated calcium-phosphate metabolism in haemodialysis patients. *Med Biochem.* 2021; 40(2):160-166. doi: 10.5937/jomb0-27408.

63. *Portillo M.R., Rodriguez-Ortiz M.E.* Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(1):79-95.

doi: 10.1007/s11154-017-9421-4.

64. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7(1):1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.

65. Ennis J.L., Worcester E.M., Coe F.L., Sprague S.M. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol.* 2016; 29(1):63-70. doi: 10.1007/s40620-015-0186-0.

66. Kandula P., Dobre M., Schold J.D. et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(1):50-62. doi: 10.2215/CJN.03940510.

67. Christodoulou M., Aspray T.J., Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int.* 2021; Apr 25. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00844-1>

68. Bover J., Egido J., Fernández-Giráldez E. et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015; 35(1):28-41. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796.

69. Zand L., Kumar R. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogues in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4):983-1007. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.008.

70. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186:20-840.

71. Nakane M., Ma J., Rose A.E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 84-9.

72. Martin K.J., Gonzalez E.A., Gellens M.E. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2. *Am J Kidney Dis.* (suppl 2). 1998; 32:S61-S66.

73. Lund R., Tian J., Melnick J. et al. Differential effects of calcitriol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients [abstract no. SP-607]. XLIII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress; 2006 Jul 15-18; Glasgow.

74. Coyne D.W., Grieff M., Alya S.N. et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:1283-1288.

75. Olazola I., Caorsi H., Fajardo L. et al. Effectiveness and safety of a 6-month treatment with paricalcitol in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol.* 2016; 38(3):302-312. doi: 10.5935/0101-2800.20160047.

76. Večerić-Haler Ž., Romozić R., Antonić M. et al. Comparison of the pharmacological effects of paricalcitol versus calcitriol on secondary hyperparathyroidism in the dialysis population. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2016; 20(3):261-266. doi: 10.1111/1744-9987.12434.

77. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and

4 CKD. *AJKD.* 2006; 47(2):263-276.

78. Bover J., DaSilva I., Furlano M. et al. Clinical Uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D2 (Paricalcitol). *Current Vascular Pharmacology.* 2014, 12:313-323. doi: 10.2174/15701611113119990028.

79. Sprague S.M., Llach F., Amdabl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63:1483-1490.

80. Cozzolino M., Covic A., Martínez-Placencia B., Xynos K. Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: predictive factors. *Am J Nephrol.* 2015; 42(3):228-236. doi: 10.1159/000441095.

81. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *AJKD* 2001; 38(5), Suppl 5:S45-S50.

82. Capuano A., Serio V., Pota A. et al. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients. *J Nephrol.* 2009; 22: 59-68.

83. Sterz R., Frye C., Khan S. et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VDR) activator treatment. Abstract#Poster No. 257, National Kidney Foundation, Spring Clinical Meeting Orlando, Florida, April 14-16, 2010.

84. Obermüller N., Rosenkranz A. R., Müller H-W. et al. Long-term therapy outcomes when treating chronic kidney disease patients with paricalcitol in German and Austrian clinical practice (TOP study). *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10):2057. doi: 10.3390/ijms18102057.

85. Zhang T., Ju H., Chen H., Wen W. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2019; 23(1):73-79. doi: 10.1111/1744-9987.12760.

86. Xu W., Gong L., Lu J., Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020; 20(4):3237-3243. doi: 10.3892/etm.2020.9044.

87. Liu Y., Liu L-Y., Jia Y. et al. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13:999-1009. doi: 10.2147/DDDT.S176257.

88. Bebetz G. J., Spasovski G., Sterling L. R. et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015; 87(4):846-856. doi: 10.1038/ki.2014.349.

89. Hruska K.A., Teitelbaum S. New features of renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333:166-174.

90. Lacey D.M., Timms E., Tan H.E. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998; 93:165-176.

91. Wang Y., Borchert M.L., Deluca H.F. Identification of the vitamin D receptor in various cells of the mouse kidney. *Kidney Int.* 2012; 81(10): 993-1001. doi: 10.1038/ki.2011.463.

92. Zhang X., Wu X., Xiong, L. et al. Role of vitamin D3 in regulation of T helper cell 17 and regulatory T-cell balance in rats with immunoglobulin nephropathy. *Iran. J. Kidney. Dis.* 2014; 8(5), 363-370.

93. Li X-H, Huang X-P, Pan L. *et al.* Vitamin D deficiency may predict a poorer outcome of IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1):164. doi: 10.1186/s12882-016-0378-4.
94. Liu L.J., Lv J.C., Shi S.F. *et al.* Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59(1):67-74. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.014.
95. Deng J., Zheng X., Xie H., Chen L. Calcitriol in the treatment of IgA nephropathy with non-nephrotic range proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nephrol.* 2017; 87(1):21-27. doi: 10.5414/CN108915.
96. Yuan D., Fang Z., Sun F. *et al.* Effect of vitamin D and tacrolimus combination therapy on IgA nephropathy. *Med. Sci. Monit.* 2017; 23:3170-3177. doi: 10.12659/msm.905073.
97. Banerjee S., Basu S., Sengupta J. Vitamin D in nephrotic syndrome remission: A case-control study. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(10):1983-1989. doi: 10.1007/s00467-013-2511-y.
98. Al-Eisa A.A., Haider M.Z. Vitamin D receptor gene TaqI and Apal polymorphisms and steroid responsiveness in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2016; 9:187-192. doi: 10.2147/IJNRD.S111538.
99. Gembillo G., Siligato R., Amatruda M., Conti G., Santoro D. Vitamin D and Glomerulonephritis. *Medicina.* 2021; 57(2):186-190. doi: 10.3390/medicina57020186.
100. 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; 376(9752):1543-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.
101. Agarwal R., Acharya M., Tian J. *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68(6):2823-8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x.
102. Blanco-García R., Bravo-López J.J., Moreiras-Plaza M. *et al.* Microalbuminuria, another use for paricalcitol? Our experience in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2012; 32(3):401-2. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Feb.11378.
103. De Lorenzo A., Salanova L., Bombace A. S. *et al.* Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2013; 33(5):709-15. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Jun.11928.
104. Ekart R., Bevc S., Hojs R., Hojs N. Proteinuria and albuminuria during and after paricalcitol treatment in chronic kidney disease patients. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(6):761-768. doi: 10.1002/jcph.660.
105. Coronel F., Cigarran S., Gomis A. *et al.* Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol – a preliminary study. *Clin Nephrol.* 2012; 78(2):93-99. doi: 10.5414/CN107570.
106. De Nicola L., Conte G., Russo D. *et al.* Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC Nephrology.* 2012; 13:150. doi: 10.1186/1471-2369-13-150.
107. Li X-H, Feng L, Yang Z-H, Liao Y-H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2015; 20(10):706-714. doi: 10.1111/nep.12505.
108. Lucisano S., Arena A., Stassi G. *et al.* Role of paricalcitol in modulating the immune response in patients with renal disease. *Int J Endocrin.* 2015; 2015:765364. doi:10.1155/2015/765364
109. Laurent G., Kishore B.K., Tulkens P.M. Amino-glycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40(11):2383-2392. doi: 10.1016/0006-2952(90)90078-y.
110. Bulut G., Basbugan Y., Ari E. *et al.* Paricalcitol may improve oxidative DNA damage on experimental amikacin-induced nephrotoxicity model. *Ren. Fail.* 2016; 38(5):751-758. doi: 10.3109/0886022X.2016.1158071.
111. Martínez-Arias L., Panizo S., Alonso-Montes C. *et al.* Effects of calcitriol and paricalcitol on renal fibrosis in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(5):793-803. doi: 10.1093/ndt/gfaa373.
112. Rubel D., Stock J., Ciner A. *et al.* Antifibrotic, nephro-protective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(5):1012-1019. doi: 10.1093/ndt/gft434.
113. Scialla J.J., Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(5):268-278. doi: 10.1038/nrneph.2014.49.
114. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348:g2035. doi: 10.1136/bmj.g2035.
115. Yamamoto K., Robinson-Cohen C., de Oliveira M. *et al.* Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int.* 2013; 83(4):707-714. doi: 10.1038/ki.2012.303.
116. Foley R.N. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2010; 36(Suppl 1):4e8. doi:10.1111/j.1755-6686.2010.00171.x
117. Zoccali C., Curatola G., Panuccio V. *et al.* Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension.* 2014; 64(5):1005-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03748.
118. Hu X., Shang J., Yuan W. *et al.* Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease: A metaanalysis. *Herz.* 2018;43(6):518-528. doi: 10.1007/s00059-017-4605-y.
119. Six I., Okazaki H., Gross P. *et al.* Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One.* 2014; 9(4):e93423. doi: 10.1371/journal.pone.0093423.
120. Maltese G., Psefteli P.M., Rizzo B. *et al.* The anti-ageing hormone klotho induces Nrf2-mediated antioxidant defences in human aortic smooth muscle cells. *J Cell Mol Med.* 2017;21(3):621-627. doi: 10.1111/jcmm.12996.
121. Lundvall K, Jörneskog G, Jacobson SH, Spaak J. Paricalcitol, Microvascular and Endothelial Function in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Randomized Trial. *Am J Nephrol* 2015;42(4):265-273.
122. Chitalia N., Ismail T., Tooth L. *et al.* Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2014; 9(3):e91363. doi: 10.1371/journal.pone.0091363.
123. Levin A., Tang M., Perry T. *et al.* Randomized Con-

trolled Trial for the Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Stiffness in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(9):1447-1460. doi: 10.2215/CJN.10791016.

124. Kumar V., Yadav A.K., Lal A. et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(10):3100-3108. doi: 10.1681/ASN.2017010003.

125. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Über marker? *Circulation.* 2004; 109(15):1813-1818. doi: 10.1161/01.CIR.0000126823.07732.D5.

126. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparagon F. et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels Are Lower in Hemodialysis Patients Treated With Paricalcitol. *Kidney Int Rep.* 2016; 2(2):165-171. doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.002.

127. Lundvall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 247. doi: 10.1186/s12882-018-1042-y.

128. Zoccali C., Torino C., Curatola G. et al. Serum phosphate modifies the vascular response to vitamin D receptor activation in chronic kidney disease (CKD) patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(7):581-589. doi: 10.1016/j.numecd.2016.03.008.

129. Kalampogias A., Siasos G., Oikonomou E. et al. Basic Mechanisms in Atherosclerosis: The Role of Calcium. *Med Chem.* 2016; 12(2):103-113. doi: 10.2174/1573406411666150928111446.

130. Tousoulis D. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: Fact or fiction? *Hellenic J Cardiol.* 2018; 59:69e71. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.014>

131. Cherney D.Z.I., Lytyyn Y., McCullough P.A. Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Chronic Kidney Disease: Potential for Targeting Inflammation with Canakinumab. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71:2415e2418. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.008.

132. Siasos G., Tousoulis D., Oikonomou E. et al. Vitamin D3, D2 and arterial wall properties in coronary artery disease. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(37):5914-18. doi: 10.2174/1381612820666140619122937.

133. Siasos G., Tousoulis D., Oikonomou E. et al. Vitamin D serum levels are associated with cardiovascular outcome in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168:4445e4447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.151>. [10].

134. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K. et al. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013; 167:1924-1928. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.001.

135. Li Y.C., 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; 110(2):229-238.

136. Zhang Y., Kong J., Deb D.K. et al. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(6):966-973. doi: 10.1681/ASN.2009080872.

137. Zhang W., Chen L., Zhang, L. et al. Administration of exogenous 1,25(OH)2D3 normalizes overactivation of the central renin-angiotensin system in 1alpha(OH)ase knockout mice. *Neurosci. Lett.*, 2015; 588:184-189. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.013.

138. Canale D., de Braganca A.C., Goncalves J.G. et al. Vitamin D deficiency aggravates nephrotoxicity, hypertension and

dyslipidemia caused by tenofovir: Role of oxidative stress and renin-angiotensin system. *PLoS One.* 2014; 9(7):e103055. doi: 10.1371/journal.pone.0103055.

139. Chandel N., Ayasolla K., Wen H. et al. Vitamin D receptor deficit induces activation of renin angiotensin system via SIRT1 modulation in podocytes. *Exp. Mol. Pathol.* 2017; 102(1):97-105. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.01.001.

140. Deng X., Cheng J., Shen M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress. *J. Endocrinol. Invest.*, 2016; 39(6):657- 666. doi: 10.1007/s40618-015-0414-4.

141. Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 73(2):163-171.

142. Klaus G. Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? *Kidney Int.* 2008; 73(2):141-143.

143. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E. et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(17-18):1354-1360. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037.

144. Santoro D., Caccamo D., Lucisano S. et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015:145828. doi: 10.1155/2015/145828.

145. Kota S.K., Jammula S., Meber L.K. et al. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: An urban Indian study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15(Suppl 4): S395-401. doi: 10.4103/2230-8210.86985.

146. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55(5):1283-1288. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.

147. Shlyter J.D., Camargo C.A., Stewart A.W. et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10):e006802. doi: 10.1161/JAHA.117.006802.

148. Fyfe-Johnson A.L., Alonso A., Selvin E. et al. Serum fibroblast growth factor-23 and incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Hyperten.* 2016; 34(7):1266-1272. doi: 10.1097/HJH.0000000000000936.

149. Andrukhova O., Slavic S., Smorodchenko A. et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014; 6(6):744-759. doi: 10.1002/emmm.201303716.

150. Dai B., David V., Martin A. et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One* 2012; 7(9):e44161. doi: 10.1371/journal.pone.0044161.

151. De Borst M.H., Vervloet M.G., ter Wee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(9):1603-1609. doi: 10.1681/ASN.2010121251.

152. Singh S., Grabner A., Yanucil C. et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90(5):985-996. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019.

153. Munoz-Mendoza J., Isakova T., Ricardo A.C. et al. Chronic Renal Insufficiency C. Fibroblast growth factor 23 and Inflam-

- mation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(7):1155-1162. doi: 10.2215/CJN.13281211.
154. *Testa A., Mallamaci F., Benedetto F.A. et al.* Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism is Associated with Left Ventricular (LV) Mass and Predicts Left Ventricular Hypertrophy (LVH) progression in End-Stage Renal Disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(2):313-319. doi: 10.1359/jbmr.090717.
155. *Santoro D., Gagliostro G., Alibrandi A. et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2014; 6(3):1029-1037. doi: 10.3390/nu6031029.
156. *Inaguma D., Tanaka A., Shinjo H., Kato A., Murata M.* Predialysis vitamin D receptor activator treatment and cardiovascular events after dialysis initiation: A multicenter observational study. *Nephron.* 2016; 133(1):35-43. doi: 10.1159/000445507.
157. *Messa P., Cozzolino M., Brancaccio D. et al.* Effect of VDRA on survival in incident hemodialysis patients: Results of the FARO-2 observational study. *BMC Nephrol.* 2015; 16:11. doi: 10.1186/s12882-015-0006-8.
158. *Negri A.L.* Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialysed and dialysed patients with CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(2):341-344. doi: 10.1093/ndt/gfn624.
159. *Obi Y., Hamano T., Wada A., Tsubakihara Y.* Vitamin D receptor activator use and cause-specific death among dialysis patients: A nationwide cohort study using coarsened exact matching. *Sci. Rep.* 2017; 7:41170. doi: 10.1038/srep41170.
160. *Naves-Diaz M., Alvarez-Hernandez D., Passlick-Deetjen J. et al.* Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008; 74(8): 1070-1078. doi: 10.1038/ki.2008.343.
161. *Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307(7):674-684. doi: 10.1001/jama.2012.120.
162. *Tamez H., Zoccali C., Packham D. et al.* Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2012; 164:902-909. doi: 10.1016/j.ahj.2012.09.018.
163. *Moe S.M., Thadhani R.* What have we learned about chronic kidney disease-mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22(6):651-655. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365b3a3.
164. *Meems L.M.G., Cannon M.V., Mahmud H. et al.* The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 132(3-5):282-289. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.06.004.
165. *Goodman W., London G.M., Amann K. et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(3):572-579. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.12.005.
166. *Gungor O., Kocyyigit I., Yilmaz M.I., Sezer S.* Role of vascular calcification inhibitors in preventing vascular dysfunction and mortality in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2017; 31(1):72-81. doi: 10.1111/sdi.12616.
167. *Chen N.X., Moe S.M.* Pathophysiology of Vascular Calcification. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13(6):372-380. doi: 10.1007/s11914-015-0293-9.
168. *El-Abbadi M., Pai A., Leaf E. et al.* Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009; 75:1297-1307. doi: 10.1038/ki.2009.83.
169. *Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al.* Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997; 390(6655):45-51. doi: 10.1038/36285.
170. *Lau W.L., Leaf E.M., Hu M.C. et al.* Vitamin D receptor agonists increase *klotho* and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012; 82(12):1261-1270. doi: 10.1038/ki.2012.322.
171. *Rodriguez M., Martinez-Moreno J.M., Rodriguez-Ortiz M.E. et al.* Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(4):261-268. doi: 10.1159/000326903.
172. *Li X., Speer M.Y., Yang H., Bergen J., Giachelli C.M.* Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:321-326. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196576.
173. *Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R., Slatopolsky E.* Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007; 72(6): 709-715.
174. *Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al.* Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 62(4):1408-1416.
175. *Kuntsevich V., Thijsen S., Kitzler T. et al.* Impact of Paricalcitol Administration on Cytokine Induction During Hemodialysis. *Am Soc Nephrol Congress 2009; SA-PO2611*
176. *McDonald H.I., Thomas S.L., Nitsch D.* Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open.* 2014; 4(4):e004100. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004100.
177. *Rudiger A., Singer M.* Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007; 35:1599-1608.
178. *Lee A.S., Jung Y.J., Thanh T.N. et al.* Paricalcitol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation by regulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Int J Molecular Medicine.* 2016; 37(4):1023-1029. doi: 10.3892/ijmm.2016.2516.
179. *Kiss Z., Ambrus C., Almasiet C. et al.* Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011; 117(4):373-378. doi: 10.1159/000321521.
180. *Arabi SM, Ranjbar G, Bahrami LS, Vafa M, Norouzy A.* The effect of vitamin D supplementation on hemoglobin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2020;19(1):11. doi: 10.1186/s12937-020-0526-3.
181. *Fusaro M., D'Angelo A., Naso A. et al.* Treatment with calcimimetic (cinacalcet) alters epoetin dosage requirements in dialysis patients: preliminary report. *Ren Fail.* 2011; 33(7):732-735. doi: 10.3109/0886022X.2011.589937.
182. *Afsar B, Agca E, Turket S.* Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet, or paricalcitol. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55(11): 1280-1285. doi: 10.1002/jcph.556.
183. *Donate-Correa J., Henriquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al.* Effect of paricalcitol on FGF-23 and *Klotho* in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016; 100(11):2432-2438.

doi: 10.1097/TP.0000000000001339.

184. *Kalantar-Zadeh K., Kuvae N., Regidor D.L. et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70(4):771-80. doi: 10.1038/sj.ki.5001514.

185. *Lee G.H., Benner D., Regidor D.L., Kalantar-Zadeh K.* Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007; 17:38-44.

186. *Duranton F., Rodriguez-Ortiz M.E., Duny Y. et al.* Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013; 37(3):239-48. doi: 10.1159/000346846.

187. *Cheng J., Zhang W., Zhang X., Li X., Chen J.* Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(3):391-400. doi: 10.2215/CJN.03000311

188. *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; 19(5):1174-81.

189. *Teng M., Wolf M., Ojstun M.N. et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4):1115-25.

190. *Teng M., Wolf M., Lowrie E. et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349(5):446-56.

Дата получения статьи: 04.06.2021

Дата принятия к печати: 07.07.2021

Submitted: 04.06.2021

Accepted: 07.07.2021