

Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (Обзор литературы)

А.Ю. Земченков^{1,2}, Р.П. Герасимчук²

¹ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,

² Городская Мариинская больница – Городской нефрологический центр,
г. Санкт-Петербург

Vitamin D Receptor Activators and Vascular Calcification

Review

A. Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchiuk

¹ Mechnikov St.-Petersburg State medical academy,

² Mariinsky city hospital, City Nephrology center, St.-Petersburg

Ключевые слова: сосудистая кальцификация, минеральные и костные нарушения, хроническая болезнь почек, активаторы рецепторов витамина D.

В обзоре изложено современное представление о механизмах развития и патогенезе сосудистой кальцификации при хронической болезни почек. Представлена роль витамина D в процессах, связанных с сосудистой кальцификацией. Приведены данные о различии влияния на сосудистую кальцификацию разных активаторов рецепторов витамина D. Рассмотрены другие факторы, оказывающие влияние на сосудистую кальцификацию, а также известные плеiotропные эффекты активаторов рецепторов витамина D.

Up-to-date concept of mechanisms and pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease are reviewed. Current view of the role of vitamin D in processes involved in development of vascular calcification is described. Different effects of vitamin D receptor activators (VDRA) on vascular calcification are presented. The other factors which affect the vascular calcification are described. Pleiotropic effects of VDRA are reviewed.

Key words: vascular calcification, mineral and bone disorders, chronic kidney disease, VDRA.

Развивающиеся с ранних стадий хронической болезни почек нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма исторически рассматривались в контексте почечной остеодистрофии, проявляющейся аномальной картиной обмена костной ткани, повышенным риском переломов и мышечной слабостью [8, 68]. В последующем была установлена связь нарушений минерального обмена, в частности уровней фосфатов, кальция и паратгормона (ПТГ), с артериальной гипертензией [95] и прогрессированием ХБП [95], развитием гипертрофии левого желудочка [61, 95], кальцификацией сосудов и мягких тканей [52], развитием сердечно-сосудистых осложнений [13, 49] и летальностью [13, 37, 49]. Для более точного описания широкого клинического синдрома, связанного с отклонениями в минеральном и костном обмене, Рабочая группа по разработке рекомендаций международной инициативы Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) определила состояние «минеральные и костные нарушения при ХБП – МКН-ХБП» (CKD mineral and bone disorder – CKD-MBD), характеризующиеся одним из или комбинацией следующих признаков: 1) лабораторные отклонения метаболизма кальция, фосфатов, ПТГ или витамина D; 2) аномалии скорости костного обмена, мине-

рализации или объема кости, роста кости или ее прочности; 3) кальцификация сосудов или других мягких тканей [89].

Опубликованные в августе 2009 г. рекомендации по минеральным и костным нарушениям при ХБП (МКН-ХБП), подготовленные рабочей группой KDIGO в строгом соответствии с жесткими принципами доказательной медицины, содержат немного конкретных указаний по диагностике, коррекции и лечению этих отклонений и патологии. Это, тем не менее, не освобождает клиницистов от каждодневного принятия решений в реальных клинических ситуациях. Тем более что рекомендации приняты не как застывшая догма, а лишь как база для дальнейшего развития, и систематический литературный поиск был ограничен в основном окончанием 2007 г. (с включением рандомизированных клинических исследований – РКИ) и отдельных статей 2008 г. Развитие этой области нефрологии идет значительными темпами; ряд публикаций РКИ, метаанализов и обзоров, появившихся уже после подведения черты под литературной базой рекомендаций KDIGO, позволяет все более убедительно высветить наши задачи, возможности и ограничения при

Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Телефон: (812) 275-73-36. Земченков Александр Юрьевич

E-mail: zemchenkov@nephro.ru

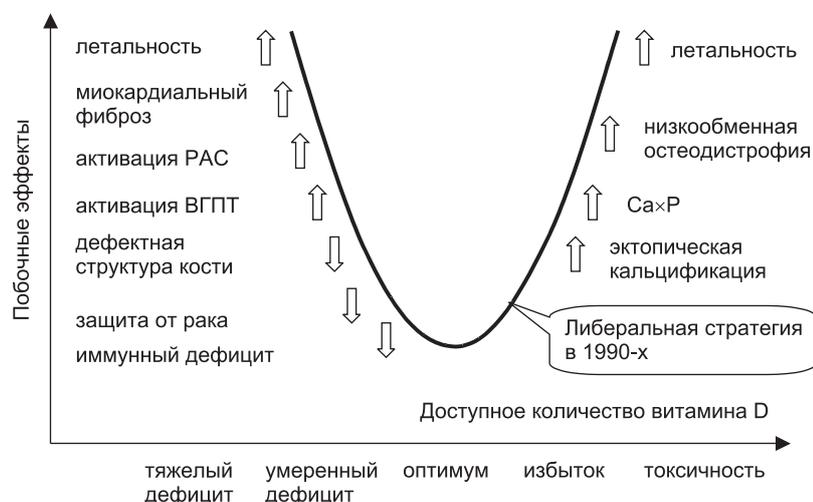
лечении минеральных и костных нарушений при ХБП.

В 2009 г. Российское диализное общество инициировало подготовку национальных рекомендаций по коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП (www.ckd-mbd.ru). Рекомендации в более существенной степени, чем KDIGO, основываются на консолидированном мнении экспертов, а также учитывают результаты публикаций 2008–2009 гг., не вошедших в литературную базу KDIGO. Настоящий обзор представляет отчасти основания для ряда положений рекомендаций, главным образом относящихся к состоянию метаболизма витамина D, терапии витамином D и его аналогами и неразрывно связанным с ними проблемам эктопической, в первую очередь сосудистой кальцификации. Автор рассчитывает на знакомство читателей с ранее опубликованными обзорами наших коллег, основные положения которых не потеряли актуальности и сегодня [1, 3], и новейшими обзорными работами по смежным аспектам проблемы [2, 4].

Кальцификация – механизмы и патогенез

Сердечно-сосудистая патология – ведущая причина смерти пациентов с ХБП [45]. Сосудистая кальцификация – типичное осложнение, а его распространенность и гистопатологический тип являются предикторами последующей сердечно-сосудистой летальности [77]. Присутствие традиционных факторов риска (гипертензия, возраст, курение, диабет, дислипидемия) полностью не объясняет высокую частоту сердечно-сосудистой патологии, заставляя рассматривать другие патогенетические механизмы.

Имеется два типа сосудистой кальцификации, разделяемой по локализации и связи с образованием атеросклеротической бляшки. Один тип – атеросклеротическая кальцификация – локализуется в интимальном слое, протекает с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов [122]. При прогрессировании поражения становятся выраженнее: остеогенез, включающий индукцию остеобластов и образование ламеллярной костной ткани. Другой тип (склероз Monckeberg) характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности одной или нескольких эластических слоев меди сосуды. Большинство *in vitro* исследований проведено на культурах сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК), являющихся основным компонентом меди артерий.



Много лет кальцификация сосудов рассматривалась как пассивный процесс, происходящий из-за повышения концентрации фосфатов и произведения $P \times Ca$, что приводит к перенасыщению плазмы этими электролитами. Действительно, гиперфосфатемия и повышенное производство $P \times Ca$ связано с сердечно-сосудистой летальностью [15, 153] и сосудистой кальцификацией [53]. Использование не содержащих кальция ФСП связано с меньшей летальностью, по крайней мере у вновь принятых на диализ пациентов [16], и меньшей прогрессией сосудистой кальцификации (или ее отсутствием) даже при одинаковом контроле фосфатов в сравнении с применением кальций-содержащих ФСП [28].

Однако последующие исследования выявили и тесную связь между кальцификацией и процессами остеогенеза. Многие ключевые регуляторы образования кости и структурные белки кости экспрессируются как в кальцифицирующихся слоях меди, так и в атеросклеротической бляшке [116, 137]. Имеются также доказательства наличия физиологических ингибиторов сосудистой кальцификации [39].

Активные формы витамина D давно используются для лечения вторичного гиперпаратиреоза. Также много лет обсуждаются риски сосудистой кальцификации, связанные с такой терапией. В то же время низкие уровни кальцитриола также связаны с повышенным риском сосудистой кальцификации [62] и вносят свой вклад в повышение летальности пациентов с ХБП [77] (рис. 1). Более того, терапия активаторами VDR связана с преимуществами в выживаемости независимо от уровней кальция, фосфатов и ПТГ [62, 121, 128]. Продолжаются разработки и испытания новых активаторов рецепторов витамина D с меньшим кальциемическим и фосфатемическим эффектом [123].

Гемодинамические последствия сосудистой кальцификации – потеря эластичности артерий, увеличение пульсового давления, развитие левожелудочковой гипертрофии, снижение перфузии коронарных артерий, ишемия миокарда и сердечная недостаточность [53, 77]. Эти нарушения – главная причина смерти большинства пациентов с ХБП.

Патофизиологические механизмы кальцификации принципиально разделяются на три группы: индукция остеобластной трансдифференциации сосудистых гладкомышечных клеток, остеогенная дифференциация полипотентных сосудистых клеток-предшественников (перцитов) и кальцификация сосудистых клеток, утрата ингибиторов сосудистой кальцификации (рис. 2).

Рассмотрим подробнее участников этих часто взаимосвязанных процессов.

Эктопический остеогенез

В атеросклеротической бляшке и при кальцификации меди экспрессируются ряд белков, связанных с костной тканью: остеокальцин (OC), остеопонтин (OPN), матриксный γ -GLA (carboxyglutamic acid) протеин (MGP) и остеопротегерин (OPG). Хотя основные процессы, особенно начальные этапы, различны, некоторые могут быть общими.

Cbfa1/Runx2 – специфический транскрипционный фактор дифференциации остеобластов из их мезенхимальных предшественников. В посттрансляционную модификацию (фосфорилирование,

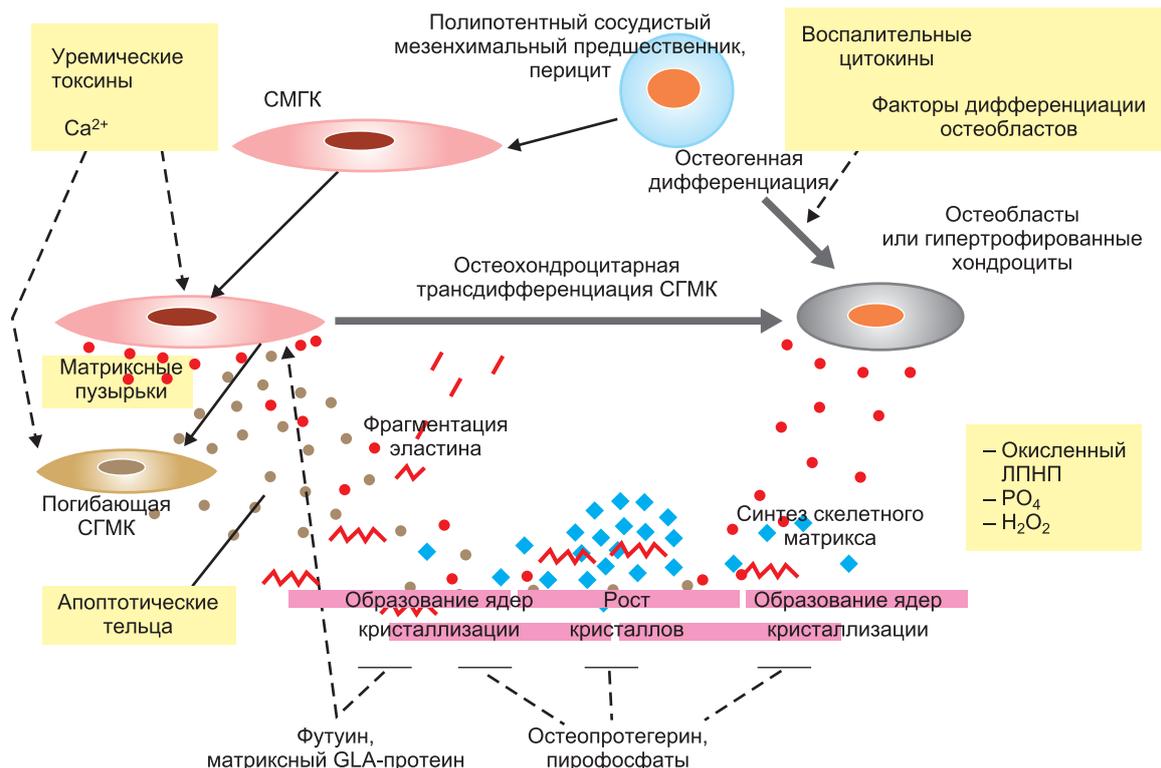


Рис. 2. Патологические механизмы сосудистой кальцификации

межбелковое взаимодействие) вовлечено множество систем. Путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), который активируется сигналами от внеклеточного матрикса (фактор роста фибробластов-2 [FGF-2], костные морфогенные протеины [BMP] и паратормоном, играет ключевую роль в индукции остеобластной дифференциации [46]. Не превышение предела растворимости $P \times Ca$, приводящее к преципитации, как считали когда-то, но индукция фосфатами трансформации сосудистых гладкомышечных клеток в остеобласт-подобные клетки играет главную роль в начале минерализации клеток, повышении содержания остеогенных белков (OC, OPN, щелочной фосфатазы) [50]. Здесь следует отметить, что хотя остеогенные механизмы участвуют во многих, если не во всех основных формах сосудистой кальцификации, не любая кальцификация сосудов ведет к оссификации, в частности к отложению ламеллярной или беспорядочной (woven) кости. Например, только в 13% кальцифицированных клапанов сердца выявлены признаки остеогенеза, хотя обнаруживалась экспрессия BMP [91]; истинная оссификация может требовать ангиогенных сигналов (индуцируемый гипоксией фактор α [HIF- α] и сосудистый эндотелиальный фактор роста [VEGF]) – важных медиаторов взаимодействия остеогенез–ангиогенез [136].

Дегградация эластина

Начальные этапы кальцификации меди отчасти связаны с дегградацией эластина с образованием линейных минеральных отложений вдоль эластических ламелей. Эластин образует 90% эластических волокон и 10% микрофибриллярных гликопротеинов, таких, как фибриллин, которые формируют микрофибриллы эластических волокон. В дегградации эластина играют важную роль металлопротеиназы (MMP); MMP-2 и MMP-9 связываются и разрушают нераствори-

мый эластин на растворимые эластин-пептиды, которые связываются с рецепторами ламинин-эластина (ELR), расположенными на поверхности сосудистых гладкомышечных клеток. Дегградацию эластина также индуцирует избыточная экспрессия трансформирующего фактора роста TGF- β , который не только играет важную роль в дифференциации остеобластов, но и усиливает кальцификацию СМГК. Пути трансдукции рецепторов ELR и TGF- β включают активацию МАРК, которая индуцирует активацию Cbfa1/Runx2, запускающего остеогенную трансформацию СМГК. Таким образом, дегградация эластина играет важную роль, по крайней мере на начальных этапах кальцификации меди [69].

Ингибиторы эктопической остеохондрогенной минерализации

В дополнение к активной остеогенной кальцификации сосудов другим важным механизмом является дефицит ингибиторов кальцификации.

Klotho – протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах [66]. Он может действовать в качестве циркулирующей формы, или как гормон. Он действует как кофактор при стимуляции рецепторов FGF-23. Мутация в гене *Klotho* приводит к синдрому, похожему с ХБП – с изменениями, обычно связанными с ускоренным старением. Синдром также характеризуется гиперкальциемией, гиперфосфатемией и повышенным уровнем кальцитриола. При избыточной экспрессии гена *Klotho* у мышей процессы старения развиваются медленнее по механизмам, в которые вовлечены инсулин и резистентность к оксидативному стрессу.

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) – белок с молекулярным весом 30 кДа – синтезируется преимущественно остеocytes. FGF-23 контролирует почечную экс-

крецию фосфатов, регулируя почечный натрий-зависимый котранспортер фосфатов (NaPi2a и NaPi2c). *Klotho* связывается с рецепторами FGF-23 и открывает различным клеткам возможность отвечать на FGF-23, действуя, таким образом, как кофактор. Кроме того, функционирует и как гуморальный фактор, и регулирует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и Wnt. У мышей с «выбитыми» генами FGF-23 и *Klotho* развивается выраженная кальцификация сосудов и мягких тканей. FGF-23 – гормон, противодействующий витамину D. После применения витамина D уровни FGF-23 возрастают, снижая почечный синтез кальцитриола через воздействие на ген 1α -гидроксилазы. FGF-23 воздействует и на ПТГ, являясь негативным регулятором его экспрессии [64]. Напротив, ПТГ стимулирует секрецию FGF-23 из костной ткани. Предполагается, что ось *Klotho* – FGF-23 функционирует следующим образом: с прогрессированием ХБП FGF-23 подавляет активность ПТГ и 1α -гидроксилазы, что снижает уровень кальцитриола, понижая содержание фосфатов [75].

В наблюдениях в клинике уровень FGF-23 (интактного и его С-терминала) предсказывал прогрессирование ХБП [44] (оцененное по удвоению креатинина среди 227 проспективно прослеженных пациентов) и был значимо выше на старте диализа в группе умерших, чем в сопоставленной группе продолжающих лечение пациентов [56]. Схема взаимодействия витамина D, FGF-23 и *Klotho* представлена на рис. 3.

Матриксный γ -карбоксиглутаровокислый протеин – M-GLA-протеин [Matrix γ -Carboxylglutamic Acid Protein]. MGP первоначально был выделен из кости. Для того чтобы стать полнофункциональным, он требует витамин К-зависимое γ -карбоксилирование, но именно некарбоксилированный MGP связан с сосудистой кальцификацией [117]. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации СГМК и дифференциации мезенхимальных клеток. MGP также связывается с кристаллами солей кальция и ингибирует их рост. Вместе с фетуином они выступают ключевыми регуляторами эволюции связанных с мембраной матриксных пузырьков. Именно с изменениями в функционировании MGP связывают эффект кумадина [coumadin] в снижении риска кальцифицирующей уремической артериопатии [109].

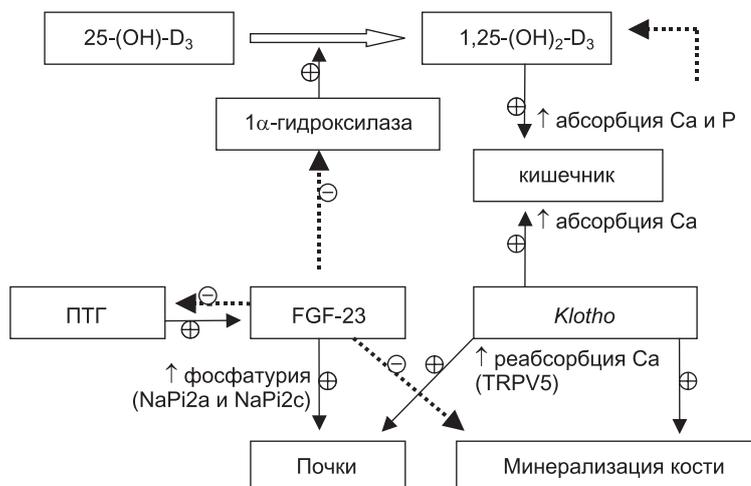
Остеопонтин [OPN]. OPN – кислый фосфопроtein, экспрессирующийся в минерализованных тканях и ингибирующий образование гидроксиапатита и активирующий функцию остеокластов [113]. Хотя в нормальных сосудах OPN не экспрессируется, его в избытке находят в кальцифицированных артериях. У мышей с выбитым геном OPN не выявляется сосудистая кальцификация, но при их скрещивании с мышами с «выбитым» геном MGP, у которых развивается спонтанная кальцификация сосудов, последняя значимо усиливается. OPN ингибирует кальцификацию, связываясь с поверхностью кристаллов. Впрочем, в настоящее время ясно, что OPN играет разнообразные роли в физиологии сосудов [114]. Он оказался провоспалительным цитокином, усиливающим ремоделирование сосудов и ангиогенез, отчасти при посредничестве активации матриксных металлопротеиназ, расщепляемых тромбином.

Действительно, ингибиторы металлопротеиназ снижали накопление кальция в сосудах в преclinical исследованиях [104]. Таким образом, проангиогенное действие расщепленного OPN облегчает минерализацию матрикса, а полное фосфорилированное OPN – ингибирует его.

Остеопротегерин [OPG]. OPG ингибирует дифференциацию остеокластов и является ключевым модулятором костной резорбции благодаря своему действию как рецептор-ловушка для активатора рецептора лиганда нуклеарного фактора κ B [RANKL]. Показано, что он ингибирует активность ЩФ в аорте и предотвращает кальцификацию меди, возможно благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный (low-grade) воспалительный процесс в стенке сосуда [92].

Фетуин-А (протеин α_2 Heremans-Schmid). Фетуин-А – кальций-связывающий белок, продуцируемый преимущественно в печени. Мыши с «выбитым» геном фетуина-А демонстрируют развитие массивной кальцификации легких, сосудов и других тканей, которая почему-то обходит аорту. Тогда как MGP, OPN и OPG являются локальными факторами, фетуин-А – циркулирующий ингибитор сосудистой кальцификации. СГМК способны включать в себя сывороточный фетуин-А и депонировать его во внутриклеточных связанных с мембраной матриксных пузырьках. Эти пузырьки освобождаются клеткам в матрикс и там служат центрами кристаллизации минералов, но не в случае, если они богаты фетуином-А. Включение фетуина-А в СГМК усиливается внеклеточным кальцием, но не внеклеточными фосфатами. Это поступление фетуина-А в СГМК увеличивает поток Ca в нее и опосредуется активностью аннексина кальциевых каналов, что облегчает ингибирующую роль фетуина-А на минерализацию СГМК [26].

Пирофосфаты ингибируют образование кристаллов гидроксиапатита. Они образуются из нуклеотид-трифосфатов нуклеотид-пирофосфатазой, дефицит которой вызывает выраженную кальцификацию меди, равно как к ней приводит и дефицит переносчика пирофосфатов – ANK. Более того, механизм зависящего от пирофосфатов накопления кальция в сосудистой стенке охватывает и ингибирование остеохондрогенной трансдифференциации [135] – тот же процесс, что стимулируется фосфатами [50]. Уточнение



механизма этого регулирования может открыть путь к созданию новых фармакологических средств на основе бифосфонатов [135].

Другие факторы. Инсулиноподобный фактор роста [IGF-I] и N-3-жирные кислоты также ингибируют остеобластную дифференциацию и минерализацию СГМК. Мыши, дефицитные по Smad6, Klotho или карбоангидразе-II, демонстрируют выраженную сосудистую кальцификацию. Для уточнения клинического значения и роли каждого из ингибиторов и активаторов сосудистой кальцификации и их взаимодействия требуются дальнейшие исследования.

Индукторы сосудистой кальцификации

Внеклеточные фосфаты стимулируют минерализацию СГМК в зависимости от дозы и от времени воздействия путем увеличения потока фосфатов в СГМК, что приводит к индукции факторов остеобластной дифференциации, таких, как Cbfa1/Runx2 и OC [59]. Блокада натрий-зависимого котранспортера фосфатов III типа (Pit-1) ослабляет эту минерализацию и предотвращает индукцию Cbfa1/Runx2 и экспрессию костных маркеров на СГМК даже при высоких внеклеточных концентрациях фосфатов [71]. В свою очередь фосфаты приводят к активации Pit-1. Синергично действуют на Pit-1 и высокие внеклеточные концентрации кальция [76]. Связанные с мембраной матриксные пузырьки и апоптотические тельца, освобождающиеся соответственно из живых и погибающих СГМК, могут выступать ядрами кристаллизации [108]. Освобождение этих элементов происходит при повышении концентраций внеклеточного кальция и фосфатов. Затем они фагоцитируются СГМК с участием фетуина. Таким образом, сосудистые гладкомышечные клетки при ХГПН под воздействием гиперфосфатемии и уремических токсинов не только освобождают апоптотические тельца, способные становиться ядрами минерализации, но и увеличивает выделение клеток, способных очищать матрикс от них [109].

Уремические токсины увеличивают минерализацию СГМК и экспрессию Cbfa1/Runx2, а также его целевого протеина OPN вне зависимости от концентрации фосфатов. Более того, блокированием активности Cbfa1/Runx2 удавалось снизить индуцируемую уремической сывороткой экспрессию ШФ и OC на СГМК; уремические токсины активировали Cbfa1/Runx2. Они увеличивают секрецию ключевого медиатора остеобластной дифференциации BMP-2 гладко-мышечными клетками, чем усиливают минерализацию последних [25].

Оксидативный стресс и воспаление. Прооксиданты включают в себя реактивные соединения азота и реактивные соединения кислорода (ROS), например перекись водорода и супероксид-анион. Избыточное образование оксидантов при уремии приводит к увеличению образования окисленных ЛНП, которые также стимулируют дифференциацию СГМК в костный фенотип. Напротив, оксидативный стресс ингибирует дифференциацию остеобластов кости и стромальных клеток костного мозга. Этот реципрокный ответ на оксидативный стресс отчасти объясняет кальцификацию сосудов и дефект кальцификации кости. ROS (H_2O_2) также оказались стимулятором остеогенной трансдифференциации СГМК (через активацию Cbfa1/Runx2) параллельно с отложением минералов в матриксе [20]. Этот сигнальный каскад не связан с индуцируемой апоптозом стимулирующей минерализации и еще раз подчеркивает, что, хоть и разнообразные вначале, пути активной минерализации конвер-

гируют в остеохондрогенную транскрипционную программу [73]. Через оксидативный стресс реализуется воздействие и воспалительных медиаторов, например фактора некроза опухолей α (ФНО- α), который дозозависимым образом влияет на сосудистую кальцификацию [119].

Помимо остеогенной трансдифференциации СГМК к накоплению кальция в сосудах и образованию популяции остеогенных клеток имеют отношение и полипотентные мезенхимальные предшественники – микрососудистые перичиты, которые могут развиваться в линии СГМК, остеогенные, хондрогенные и адипогенные линии. Воспалительный статус при сахарном диабете также проявляется остеохондрогенной дифференциацией перичитов, а применение специфического ингибитора ФНО- α (infliximab) значительно снижает накопление кальция в аорте [6].

Происхождение и регуляция онтогенеза остеогенных клеток в сосудах еще ждут своего окончательного уточнения. Есть указания, что остеогенной дифференциации может способствовать лептин [148], глюкокортикоиды и высокая концентрация глюкозы [24].

Роль витамина D в сосудистой кальцификации

Кальцитриол и его аналоги широко используются в лечении вторичного ГПТ. Существуют определенные противоречия, способны ли активные формы витамина D напрямую усиливать сосудистую кальцификацию.

Сосудистые гладкомышечные клетки обладают 1α -гидроксилазой для 25-(ОН)-витамина D [124] и рецепторами к витамину D [150] (VDR), указывая на роль витамина D в функционировании и физиологии СГМК. Кальцитриол усиливает экспрессию VDR на гладкомышечных клетках, а VDR хорошо известен как фактор клеточной пролиферации и дифференциации. Исследования говорят о возможности как стимуляции, так и подавления кальцитриолом пролиферации СГМК опосредованно через воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [22]. Кальцитриол также индуцирует экспрессию остеооптина, локального ингибитора кальцификации; при этом он способен усиливать кальцификацию сосудов за счет повышения соотношения RANKL/OPG [21]. Кальцитриол в концентрациях 10^{-7} – 10^{-9} M повышает кальцификацию СГМК дозозависимым образом, что сопровождается активацией ШФ и подавлением секреции связанного с ПТГ пептида (PTHrP). Важно отметить, что концентрации кальцитриола в этих *in vitro* экспериментах значительно превышают физиологические [149] и непонятно, в какой мере эти *in vitro* результаты могут иметь отношение к процессам *in vivo*. Аналогично, в экспериментальных моделях ХГПН у животных кальцитриол часто применялся в дозах, способных вызвать такое значимое повышение производства $P \times Ca$, что само оно могло приводить к кальцификации. Осталось неясным, способны ли терапевтические дозы кальцитриола, подавляющие секрецию ПТГ без гиперкальциемии и гиперфосфатемии, вызывать сосудистую кальцификацию. Появившиеся аналоги витамина D проявили себя в экспериментальных моделях отличающимся от кальцитриола эффектом на сосудистую кальцификацию: при дозах, эквивалентных вызывающим кальцификацию при терапии кальцитриолом, кальцификация на фоне аналога не отмечалась даже при сопоставимом повышении фосфатов, кальция и производства их концентраций [58]. Не одинаковы и эффекты различных аналогов витамина D.

М. Mizobuchi и соавт. [87] сравнили в эксперименте эффект низких доз кальцитриола (0,04 мкг/кг 3 раза в неделю), парикальцитола и доксеркальциферола (по 0,16 мкг/кг), получив массивную кальцификацию на кальцитриоле при значимо повышенном уровне кальция, фосфатов и произведения $P \times Ca$; эквивалентная доза парикальцитола не вызывала сосудистой кальцификации у животных в отличие от доксеркальциферола, который увеличивал содержание кальция в аорте после уменьшения дозы до уровня, не вызывающего повышения $P \times Ca$. Увеличение же дозы парикальцитола (до 0,24 мкг/кг) не приводило к усилению кальцификации. Парикальцитол в отличие от доксеркальциферола не приводил к нарастанию экспрессии *Cbfa1/Runx2* и ОС, что могло привести к различиям в остеобластной дифференциации СГМК.

Очевидно, активаторы VDR способны вызвать сосудистую кальцификацию вследствие своего кальциемического и фосфатемического действия. Более того, избыточное подавление активности ПЩЖ может привести к развитию низкообменной остеодистрофии, также связанной с кальцификацией сосудов. Тем не менее нет свидетельств тому, что препараты витамина D способны непосредственно вызывать сосудистую кальцификацию у пациентов с ХБП. Напротив, низкий уровень кальцитриола в общей популяции связан с повышенным риском сосудистой кальцификации [146], а на ранних стадиях ХБП распространенность такого снижения велика. Наличие 1α -гидроксилазы гидроксивитамина D₃ и VDR позволяет предположить, что нарушения локального действия витамина D на сосудистые клетки способны привести к сосудистой патологии, включая сосудистую кальцификацию. В то же время есть свидетельства улучшения выживаемости на фоне приема аналогов витамина D независимо от его действия на сывороточные кальций, фосфаты и уровень ПТГ [62, 121, 128]. Это результат местной и системной активации VDR. Последующие исследования должны пролить свет на вопрос о точных механизмах всех этих эффектов и рациональной тактике применения активаторов рецепторов витамина D у пациентов с ХБП.

В модели кальцификации аорты при индуцированной ХБП у мышей с «выбитым» геном LDL-рецепторов (у которых при кормлении пищей, богатой холестерином, быстро развивается кальцификация клапанов и атеросклеротических бляшек аорты, а также апластическая остеодистрофия) терапия кальцитриолом и парикальцитолом продемонстрировала дозозависимый характер эффекта. В дозах, достаточных для подавления вторичного ГПТ, активаторы VDR защищали от кальцификации аорты, но более высокие дозы стимулируют кальцификацию. В протективных дозах активаторы VDR снижали экспрессию остеобластных транскрипционных факторов в аорте и одного из их целевых протеинов – остеокальцина. Интерпретация результатов была затруднена возможностью влияния активаторов VDR на апластическую остеодистрофию, поскольку они увеличивают остеобластную поверхность кости и стимулируют остеогенез (парикальцитол – в значительно большей степени, чем кальцитриол). Таким образом, воздействие активаторов VDR на скелет может вносить свой вклад в защиту от кальцификации аорты при низкообменной остеодистрофии [81].

Установлено также, что стимуляция активаторами VDR синтеза фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) способна увеличить почечную экскрецию фосфатов.

Результаты клинического применения активаторов

рецепторов витамина D

Поскольку кальцификация сосудов и отклонения в концентрациях кальция, фосфатов, ПТГ и паратгормона являются характеристиками минеральных костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) и идентифицированы как сильные, независимые предикторы летальности, почти все интервенционные исследования до настоящего времени фокусировались, в первую очередь, на суррогатных мерах исходов, а не на исходах пациент-ориентированных, таких, как летальность. Более того, ряд клинических рекомендаций, таких, как Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) [93] и Caring for Australasians with Renal Insufficiency (CARI) [41], настаивают на строгом контроле сывороточных кальция, фосфатов и ПТГ в надежде, что достижение этих суррогатных показателей исходов приведет к улучшению пациент-ориентированных – «твердых» – исходов.

Препараты витамина D – «твердые» исходы

Кальцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол) – плейотропный гормон, играющий, в том числе, и важную роль в кальций-фосфорном гомеостазе и синтезируемый преимущественно почечной 1α -гидроксилазой. Дефицит кальцитриола становится явным уже при ранних стадиях почечной недостаточности (СКФ 40–60 мл/мин/1,73 м²) задолго до значимых изменений концентраций кальция и фосфатов и приводит к недостаточному подавлению синтеза пре-ПТГ паразитовидными железами.

K/DOQI и другие национальные рекомендации предлагают поддерживающую терапию кальцитриолом для подавления повышенного уровня ПТГ, однако убедительных данных, поддерживающих эту практику, особенно на уровне «твердых» исходов, нет. Наиболее полный метаанализ, опубликованный к настоящему времени – работа S.C. Palmer и соавт. [97] (2007 г.), собравшая 76 рандомизированных контролируемых испытаний, включавших 3667 пациентов. Она заслуживает подробного рассмотрения. Применение препаратов витамина D связано с повышенным риском гиперкальциемии (относительный риск – ОР – 2,37) и гиперфосфатемии (ОР – 1,77), но не приводило к устойчивому снижению ПТГ. Применение новых аналогов витамина D (доксеркальциферол, парикальцитол, фалекальцитриол, 22-оксакальцитриол) приводило к гиперкальциемии, но это не требовало прекращения лечения, к гиперфосфатемии (средневзвешенная разница 0,13 ммоль/л) и снижению уровня ПТГ (98 пг/мл). Испытания, сравнивавшие новые аналоги с традиционными формами, не продемонстрировали различий в достижении биохимических целей, хотя эти исследования были немногочисленными и небольшими. Внутривенные формы показали большую эффективность в подавлении ПТГ, но только если использовались более высокие дозы. Среди исходов, касающихся пациентов (переломы, костные боли, потребность в паратиреоидэктомии, потребность в ЗПТ, а также общая летальность), испытания не выявили каких-либо преимуществ. К сожалению, большинство исследований, включенных в метаанализ, были небольшими и короткими, так что метаанализ не имел достаточной статистической мощности, чтобы оценить воздействие препаратов витамина D на пациент-ориентированные исходы. Более того, наблюдалась значимая гетерогенность в результатах лечения различными препаратами. Даже если в лучшем случае препараты обеспечивали умеренное по-

давление ПТГ, экспериментальные и обсервационные исследования поддерживают гипотезу, что улучшение исходов связано с механизмами, независимыми от воздействия на маркеры костного метаболизма [133]. Следует подчеркнуть ограничение метаанализа S.C. Palmer и соавт. [97], состоящее в том, что он, в целом, не разделял *физиологические поддерживающие дозы от фармакологических* и фокусируется, в первую очередь, на подавлении секреции ПТГ, игнорируя тот факт, что избыточное подавление способствует развитию адинамической болезни кости и неблагоприятно сказывается на исходах [96].

В обсервационном исследовании (с медианой срока наблюдения в 2,1 года) в одном центре среди 520 додиализных пациентов со средней СКФ в 30 мл/мин терапия кальцитриолом способствовала снижению летальности [63]. Аналогичные результаты получены в другом, согласующимся с первым исследованием [120].

Парикальцитол

В течение многих лет активаторы VDR были главным средством коррекции ГПТ [33], но в последние годы накопились данные, повлиявшие на приверженность нефрологов такой терапии. Убедительно была показана связь летальности диализных пациентов с высокими уровнями кальция и фосфатов (и их произведения $P \times Ca$) [49]. Более того, среди пациентов без ХБП повышенные уровни фосфатов даже в пределах нормального диапазона учащали сердечно-сосудистые события [132], а предшествовавшая терапия кальцитриолом могла способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии [29]. При этом обсервационные исследования показали, что применение активных форм витамина D у диализных пациентов и пациентов с выраженной ХПН связано с лучшей выживаемостью независимо от уровней кальция, фосфатов [129].

Эта противоречивость экспериментальных и клинических данных затрудняют их «перевод» на язык повседневной практики. Сейчас ситуация для врача у постели пациента еще более сложная: наряду с решением вопроса, назначать ли вообще активаторы VDR, следует из препаратов, активирующих рецепторы D, выбрать классический кальцитриол (или альфакальцитол) или препарат, претендующий на менее кальциемический и фосфатемический эффект, – 1,25-(ОН)₂-19-нор-витамина D₂ (19-нор-D₂, парикальцитол – уже доступный в России), 1,25-(ОН)₂-22-оксавитамина D₃ (22-оксакальцитриол, ОСТ) или 1α-(ОН)-D₂.

Множество обсервационных исследований демонстрировали клинические преимущества активаторов VDR. К настоящему времени не опубликовано исследований, свидетельствующих о повышенной летальности при этой терапии [31].

В плацебоконтролируемом исследовании, в котором участвовали пациенты на ГД и на ПД, пероральный парикальцитол обеспечивал быстрое и продолжительное снижение ПТГ у пациентов на обеих модальностях диализа с минимальным эффектом на кальциемию и фосфатемию и при отсутствии различий в частоте побочных эффектов с плацебо [112]. Титрование дозы от начальной, рассчитанной в мкг/(сеанс ГД) как $[ПТГ, \text{пг/мл}]/60$, является безопасным и эффективным, контроль кальция, фосфатов и ПТГ раз в неделю – избыточно частым, в качестве поддерживающей требуется, как правило, меньшая доза. В ходе лечения не появилось признаков развития апластической болезни

кости.

В небольшом РКИ среди пациентов с выраженным ГПТ (ПТГ > 550 пг/мл) парикальцитол (внутривенно в исходной дозе в 0,04 мкг/кг веса в конце каждого диализа с увеличением дозы на такую же величину раз в три недели до достижения как минимум 50% снижения ПТГ и уменьшением дозы при ПТГ < 110 пг/мл или $Ca > 2,8$ ммоль/л) в сравнении с кальцитриолом (в исходной дозе 0,01 мкг/кг веса по аналогичному протоколу) обеспечивал достоверное снижение ПТГ примерно в два раза от исходного уровня (очень высокого – 1400 ± 550 пг/мл) при отсутствии достоверного повышения кальциемии, тогда как большой разброс эффекта кальцитриола делал динамику ПТГ не отличающейся достоверно от 0, хотя средние значения ПТГ через 12 месяцев в группах не различались. Кроме того, снижение ПТГ при терапии парикальцитолом достигнуто было быстрее. Кальциемия на фоне кальцитриола достоверно возрастала от $2,3 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,2$. Хотя исходно пациентам проводилось УЗ-исследование для исключения узловой гиперплазии ПЩЖ («третичного ГПТ»), уровень достигнутого снижения нельзя признать удовлетворительным. Интересно, что исследование проводилось в Малайзии, где по экономическим причинам практически недоступны ФСП (кроме карбоната кальция) и цинакальцет, а частота приема новых пациентов на диализ (155/млн населения) и обеспеченность ЗПТ (550/млн населения) ниже, чем в развитых странах [48]. Ранее было опубликовано исследование, в котором парикальцитол сравнивался с кальцитриолом у пациентов с умеренным ГПТ в диапазоне ПТГ 600–700 пг/мл [125].

Начальную дозу парикальцитола (в мкг после каждого сеанса диализа) для быстрого и безопасного достижения результата рекомендуют оценивать по формуле ПТГ (пг/мл)/120 [86].

При разделении пациентов на группы по соотношению между назначенной внутривенной дозой парикальцитола в начале наблюдения и уровнем ПТГ в этот период в большой когорте пациентов (>34 тыс. в диализной сети *Da Vita*, США) оказалось, что пациенты, имевшие соотношение 30–60 [мкг/нед·1000]/[пг/мл] и >60, но не группа с индексом <30 в сравнении с группой, не получавшей парикальцитол, имели на 5 и 8% соответственно меньшие риски смерти на протяжении трехлетнего периода наблюдения. Зависимость от самой дозы парикальцитола получить не удалось [118].

Ввиду нерешенности основных клинических вопросов о показателях, дозировках и исходах представляется несколько преждевременным открывать дискуссии по фармакоэкономике терапии активаторами VDR, которая, тем не менее, уже идет [42, 111].

Преимущества парикальцитола

Парикальцитол имеет боковую ветвь витамина D₂ и отличается от 1,25-(ОН)₂D₃ отсутствием атома углерода (22) в положении 19, то есть является производным кальцитриола, утратившим гидроксильную группу (-ОН) в положении 19 и содержащем двойную связь при C22. Эти структурные модификации приводят к 10-кратному уменьшению эффекта мобилизации кальция из костной ткани, 3–4-кратному уменьшению эффекта увеличения всасывания кальция из кишечника и 3–4-кратному уменьшению эффекта подавления секреции интактного паратиреоидного гормона. В результате применение эквивалентных для подавления секреции ПТГ доз приводит к меньшему кальциемическому эффекту.

Первоначально этот аналог витамина D для пациентов с ХБП был зарегистрирован во внутривенной форме для введения после диализа 3 раза в неделю, однако может вводиться и 1 раз в неделю. Какими мы располагаем свидетельствами преимуществ парикальцитола перед кальцитриолом в отношении частоты нежелательных эффектов?

1) Парикальцитол быстро подавляет секрецию ПТГ без значимого влияния на частоту гиперфосфатемии и гиперкальциемии в сравнении с плацебо как у пациентов на диализе [32], так и у преддиализных [30]. В эксперименте показано, что это можно объяснить меньшей аффинностью к рецепторам витамина D в кишечнике и костях. Этот вывод расходится с заключением приведенного выше метаанализа S. C. Palmer с соавт. [97], но объясняется это, по-видимому, тем, что в метаанализ включено исследование с *maxacalcitol*, продемонстрировавшее высокую частоту гиперкальциемии в сравнении с плацебо.

2) В эксперименте кальцитриол и доксеркальциферол, но не парикальцитол при инкубации сосудистых гладкомышечных клеток в кальцифицирующей среде приводили к их кальцификации [21], увеличивали производство P×Ca и содержание кальция в аорте уремических мышей [87].

3) Экспериментальной моделью адинамической болезни кости служат мыши с «выбитым» геном LDL-рецепторов после индукции у них ХБП. Парикальцитол в меньшей степени, чем кальцитриол, подавлял активность остеобластов, увеличивал объем кости и покрытую остеобластами поверхность, снижая поверхность, покрытую остеокластами [155]. Следовательно, метаболизм кости и возможность аккумулировать кальций лучше сохранялись на фоне терапии парикальцитолом.

4) В ретроспективном анализе данных более 67 тысяч пациентов, получавших парикальцитол или кальцитриол, за три года наблюдения выявлена лучшая на 16% выживаемость в группе парикальцитола независимо от показателей фосфорно-кальциевого, липидного обмена, продолжительности диализа, пола, возраста и наличия диабета; выживаемость улучшалась и в группе, которая была переведена с кальцитриола на парикальцитол [127].

Помимо рецепторов к витамину D на поверхности клеток парацинтовидных желез расположен главный регулятор секреции ПТГ – кальций-чувствительный рецептор – идеальная мишень для терапии гиперпаратиреоза. После введения в клиническую практику первого кальцимитетика – цинакальцета – был достигнут значительный прогресс в коррекции ГПТ [14]. Кальцимитетик является аллостерическим модулятором кальций-чувствительного рецептора. Снижая порог чувствительности рецептора к внеклеточному кальцию, кальцимитетик смещает влево сигмовидную кривую зависимости секреции ПТГ от внеклеточного ионизированного кальция, понижая установочную точку (set point) и восстанавливая нормальные отношения кальция и секреции ПТГ, нарушенные при ХПН [139]. В клинической практике цинакальцет понижал секрецию ПТГ, снижая параллельно уровни кальция и фосфатов [14], что позволяло чаще достигать целевых показателей K/DOQI. Более того, его применение открывало возможность назначения физиологических доз активаторов рецепторов витамина D, снижая риски гиперкальциемии и гиперфосфатемии. В недавно опубликованном исследовании подтверждена большая частота достижения терапевтических целей K/DOQI на фоне сочетанной терапии (вместе с активными формами витамина D и ФСП) [85]. Целевые значения чаще достигались в

отношении ПТГ (71 vs 22%), P×Ca (77 vs 58%), кальция (76 vs 33%), фосфатов (63 vs 50%) и комбинации ПТГ и P×Ca (59 vs 16%). Частота достижения результатов была выше при умеренном гиперпаратиреозе (ПТГ 300–500 пг/мл), но сочетанная терапия давала результаты и при малочувствительном к обычному лечению гиперпаратиреозу. К сожалению, лечение цинакальцетом является дорогостоящим, и паратиреоидэктомия по-прежнему может рассматриваться как лечебная тактика с наилучшим коэффициентом цена/эффективность при выраженном ГПТ. В настоящее время продолжается исследование, оценивающее, в какой степени лучшая коррекция биохимических показателей при сочетанной терапии способна привести к меньшей кальцификации сосудов и лучшим исходам.

В настоящее время продолжается исследование PRIMO по оценке влияния терапии парикальцитолом на неблагоприятное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП (<http://clinicaltrials.gov>); возможно, оно даст более глубокую оценку предположительно благоприятного действия парикальцитола. Ряд вопросов по-прежнему останутся неразрешенными: каковы реальные различия в «твердых» исходах терапии «новыми» аналогами витамина D в сравнении с кальцитриолом; существуют ли суррогатные маркеры текущего контроля за такой терапией (иные, чем ПТГ и P×Ca), которые позволили бы избежать ретроспективной констатации недо- или передозировки витамина D, как это случалось в прошлом. По-видимому, рациональная терапия гиперпаратиреоза должна быть найдена в оптимальном сочетании активных форм витамина D, ФСП и кальцимитетиков. С учетом умеренной активности в области исследований с «твердыми» исходами еще длительное время нам придется полагаться на консолидированное мнение ведущих экспертов. Например, опубликованный в 2009 г. обзор M. Cozzolino и V. Brandenburg [34] завершили набором рекомендаций, которые представляются, правда, слишком агрессивными:

- все диализные пациенты должны получать холекальциферол, пока кальцидиол в крови не будет достигать 30 нг/мл в конце зимы и 50 нг/мл в конце лета;
- щедро – «generously» – применяйте активаторы рецепторов витамина D (AVDR), не отменяя их до небольшой гиперкальциемии (<2,6 ммоль/л) при регулярном контроле кальция и фосфатов в крови;
- гиперфосфатемия не является противопоказанием к терапии AVDR, если нет убедительной связи между терапией и усилением гиперфосфатемии; можно рассмотреть сочетание цинакальцета с парикальцитолом;
- кальцитриолу следует предпочесть парикальцитол как обладающий меньшими шансами на гиперкальциемию и возможными преимуществами в выживаемости;
- парикальцитол можно попробовать использовать раз в неделю внутривенно для удобства и повышения комплаентности;
- предпочтительны бескальциевые ФСП с точки зрения возможности повышения дозы AVDR;
- если гиперкальциемия растет или присутствует до начала терапии AVDR, рассмотрите возможность использования низкокальциевого диализата (например, 1,0 ммоль/л) до отмены/отказа от назначения AVDR;
- сам по себе низкий уровень ПТГ (<150 пг/мл) не является противопоказанием к терапии AVDR;
- в случае сомнений контролируйте щелочную фосфатазу для оценки костного метаболизма;

- с точки зрения костного метаболизма AVDR следует отменить только при доказанной адинамической болезни кости [34].

Плейотропный эффект на различные системы и органы

Сосудистая кальцификация. Поскольку витамин D усиливает всасывание кальция и фосфатов, можно предположить, что его применение будет приводить к усилению кальцификации. Однако срезовые одномоментные исследования среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском указывают на обратную связь между уровнем витамина D и распространенностью сосудистой кальцификации. Возможно, влияние активаторов VDR на кальцификацию зависит от дозы: низкие дозы подавляют, а высокие – стимулируют кальцификацию. Витамин D подавляет кальцификацию, ингибируя продукцию коллагена I типа и промотора гена core-binding factor- α 1 (Cbf α 1). Коллаген I типа служит основой для отложенной кальция, а Cbf α 1 усиливает отложение этого типа коллагена.

Функции сердца. Летальность пациентов с сердечной недостаточностью (без ХПН) независимо связана с дефицитом витамина D [103]. У мышей с «выбитым» геном VDR быстро развивается ЛЖГ и выражена активация РААС [151]. Парикальцитолом удавалось снизить массу ЛЖ и улучшить сердечную функцию у соль-чувствительных крыс [17]. Аналогичный результат был достигнут у мышей с «выбитым» геном 1 α -гидроксилазы [130]. Убедительно показано, что в основе этих эффектов лежит подавление РААС [154]. В клинических исследованиях применение витамина D было связано с улучшением профиля цитокинов (снижение уровня провоспалительного фактора некроза опухоли и увеличение – противовоспалительного интерлейкина-10) у пациентов с сердечной недостаточностью [115] и регрессией ГЛЖ – у диализных пациентов. В этой связи с особым интересом ожидаются (к середине 2010 г.) результаты РКИ по применению парикальцитола с анализом динамики ГЛЖ среди додиализных пациентов (The Paricalcitol Benefit in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity – PRIMO).

Протеинурия. Низкий уровень 25-(OH)-D₃ и 1,25-(OH)₂-D₃ был независимо связан с увеличенной альбуминурией в группе пациентов с ранними стадиями ХБП (исследование SEEK) [70]. Подтверждением предшествующих исследований стало пилотное РКИ: терапия 2 мкг парикальцитола в течение месяца снижала альбуминурию независимо от уровня почечной функции, артериального давления и ПТГ и при неизменных показателях эндотелиальной функции, то есть эффект на протеинурию и воспаление был не связан с влиянием парикальцитола на гемодинамику и подавлением секреции ПТГ [7].

В ряде экспериментальных исследований показано, что терапия витамином D уменьшала выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков и подоцитов, мезангиальную пролиферацию и интерстициальный фиброз [99]. Для подтверждения такой возможности у человека в настоящее время заканчивается (в августе 2009 г.) РКИ по безопасности и эффективности парикальцитола в снижении альбуминурии при диабетической нефропатии (258 пациентов).

Величина протеинурии при гломерулярных болезнях – важнейший предиктор скорости снижения СКФ [38]. Хотя ингибиторы АПФ и БРА продемонстрировали свою эффективность в замедлении снижения СКФ, дополнительные тера-

певтические воздействия по-прежнему актуальны. Важные иммуномодулирующие эффекты витамина D предполагают возможность его использования при почечной патологии. Витамин D ингибирует пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, снижает уровень цитокинов (интерлейкин-2, интерферон- γ , фактор некроза опухоли) и продукцию трансформирующего фактора роста β [57, 126] и подавляет гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [101]. Другим положительным эффектом является уменьшение повреждения подоцитов, продемонстрированное в эксперименте [65]. Кроме того, дефицит витамина D может стимулировать активацию ренин-ангиотензиновой системы, что показано в эксперименте на лишенных рецепторов к витамину D мышам [72]. Предварительные исследования в клинике подтвердили биологически правдоподобную гипотезу о позитивном влиянии витамина D [7, 126]. При анализе данных плацебоконтролируемого исследования по коррекции парикальцитолом ГПТ при ХБП протеинурия снижалась у 51% пациентов в лечебной группе в сравнении с 25% пациентов в контрольной [5]. В небольшом специально разработанном плацебоконтролируемом исследовании парикальцитол в дозах 1 и 2 мкг/сут снижал протеинурию более чем на 50% [7]. В недавно опубликованном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании среди пациентов с отношением белок/креатинин в моче более 0,4 г/г и находящихся на стабильной терапии иАПФ/БРА с СКФ в диапазоне 15–90 мл/мин, в группе, леченной парикальцитолом перорально в дозе 1 мкг/сут, за 6 месяцев получено снижение коэффициента белок/креатинин на 17,6% в сравнении с контрольной, где наблюдалось его увеличение на 2,9%; 10% снижение коэффициента наблюдалось у четверти пациентов в контрольной группе и у более половины пациентов в лечебной группе [43]. Требованием к назначению препарата было поддержание уровня ПТГ в диапазоне 20–200 пг/мл и контроль за уровнями кальция и фосфатов. Все опубликованные исследования были достаточно короткими и, по-видимому, закономерно не продемонстрировали снижения скорости прогрессирования ХБП (что можно ожидать благодаря снижению протеинурии). В настоящее время продолжается крупное исследование VITAL по оценке эффекта парикальцитола на протеинурию при диабетической нефропатии (<http://clinicaltrials.gov>).

Регуляция иммунитета. Вторая по частоте причина смерти диализных пациентов – инфекции [141]. На лейкоцитах найдены рецепторы к витамину D, и уже получены первые данные об активации рецепторов на моноцитах и индукции синтеза противомикробного пептида кателицидин при экспозиции экстракту микобактерий [74].

Защита от опухолей. Диализные пациенты находятся под повышенным риском онкологических заболеваний [80]. В последние годы было показано, что активные формы витамина D ингибируют пролиферацию, снижают ангиогенез, инвазивность опухолей, индуцируют апоптоз, ингибируют дифференциацию. Для достижения антинеопластического эффекта, однако, требуются очень высокие дозы кальцитриола, приводящие к гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Клинические испытания I и II фазы дали обнадеживающие результаты, и в настоящее время проводится рандомизированное испытание при раке простаты. Молекулярный механизм такого действия отчасти связан с взаимодействием кальцитриола и рецептора ретиноида X-гетеродимера, регулирующего активность генов [12]. Хотя исследований среди диализных пациентов не проводилось, есть осно-

вания предполагать, что и в этой популяции активаторы VDR могут способствовать предотвращению и задержке прогрессирования рака.

Коагуляционный гомеостаз. Кальцитриол проявляет антикоагуляционные свойства в культуре моноцитов; у мышей с «выбитым» геном VDR усилена агрегация тромбоцитов, экспрессия гена антитромбина в печени и тромбоцитулина в аорте, печени и почках снижена; эти животные отвечают усиленным тромбообразованием после инъекций липополисахаридов (модель поступления эндотоксинов) [99]. Однако клинические исследования в этой области не проводились.

Новый аспект формирования резистентности ПЩЖ к кальцитриолу выявлен в модели узловой гиперплазии железы, когда рецептор эпидермального фактора роста (EGF) был активирован ФНО- α . В свою очередь, это связано с ускоренной пролиферацией и сниженным уровнем mPDK VDR. Таким образом, активация рецепторов эпидермального фактора роста может приводить к гиперпластическому росту и уменьшению количества VDR, что и вызывает резистентность к антипролиферативному и подавляющему ПТГ действию кальцитриола. Ранняя терапия кальцитриолом облегчает эти нарушения генной регуляции, тем самым предотвращая переход диффузной гиперплазии в узловую [10].

Роль 25-(ОН)-D₃ при ХБП

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о значимости дефицита предшественника активной формы витамина D. В общей популяции среди 1729 пациентов, ранее не имевших сердечно-сосудистой патологии, ее возникновение оказалось связанным с дефицитом 25-(ОН)-D₃ в Framingham Offspring Study [145]. Этот дефицит в проспективном наблюдении предсказывал риск развития инфаркта миокарда [51], а по данным наблюдения NHANES (2001–2004) – в 1,8 раза повышал риск развития болезней периферических артерий [84]. Низкий уровень циркулирующего витамина D связан с повышенным АД, активацией РААС, а в экспериментах на животных ингибирование синтеза 1,25D приводит к активации экспрессии ренина. Инъекции 1,25D подавляют эту экспрессию; у мышей с «выбитым» геном VDR происходит значительная активация РААС, что приводит к гипертензии, гипертрофии миокарда и избыточному потреблению воды при сохраненных соль- и объем-регулирующих механизмах; в культуре клеток подавление экспрессии ренина 1,25D происходит независимо от обмена кальция.

Распространенность дефицита 25-(ОН)-D₃ растет с прогрессированием ХБП и приближается к 80% на 5-й стадии [82]. Хотя восполнение дефицита высокой дозой эргокальциферола (20 тыс. Ед/нед. в течение 9 месяцев) считается безопасным, оно достигается только у половины пациентов [131]. В небольшом 12-недельном пилотном РКИ доза в 50 тыс. Ед в неделю оказалась безопасной и эффективной у пациентов с ХБП 3–4 [23]. Различались ли результаты этих исследований из-за тяжести ХПН, различий в препаратах или в дозе? Ответить на этот вопрос призваны последующие исследования.

В ряде исследований показано, что дефицит 25-(ОН)-D₃ связан с повышенной распространенностью гипертензии, метаболического синдрома, резистентности к инсулину, ожирения, сердечно-сосудистой патологии, альбуминурии, а в небольших РКИ применение витамина D приводило к

улучшению в отношении части этих исходов [99]. Интересно, что аторвастатин увеличивает сывороточный уровень витамина D, что предположительно опосредует известный благоприятный негиполипидемический эффект аторвастатина у преддиализных пациентов [102].

Известна худшая выживаемость в общей популяции среди черных американцев, тогда как среди диализных пациентов их выживаемость выше [100]. Однако при проспективном наблюдении среди новых диализных пациентов оказалось, что при отсутствии терапии активаторами VDR летальность среди черных американцев на 35% выше, чем у белых, тогда как в леченой группе ситуация была обратной; выживаемость более не различалась после коррекции на терапию активаторами VDR. Возможно, черные американцы чаще получали активаторы VDR из-за более выраженных нарушений костно-минерального метаболизма: более высокий уровень ПТГ, более низкий уровень 25-(ОН)-D₃ [55].

Другая терапия

Фосфат-связывающие препараты

Са-содержащие фосфат-связывающие препараты. В мире доступны в качестве фосфат-связывающих препаратов (ФСП) карбонат, ацетат, цитрат и кетоглютарат кальция (при этом в России – лишь первые два и только в качестве фармсубстанции). В подготовленном к изданию рекомендаций K/DOQI (2003) обзоре не содержится достаточно оснований для выбора из кальций-содержащих ФСП, более того, только в двух из шести РКИ подтверждено снижение произведения P \times Ca [93]. В 10 исследованиях не выявлено различий в уровне скорректированного на альбумин кальция между кальций-содержащими ФСП, хотя частота гиперкальциемии была выше для карбоната, особенно – в сравнении с ацетатом кальция. При этом для последнего реже фиксировались побочные желудочно-кишечные эффекты. В последующие годы безусловных доказательств преимуществ одних кальций-содержащих СП перед другими также не получено.

Главным беспокойством, связанным с применением кальций-содержащих ФСП, является подтвержденный в исследованиях риск ускорения кальцификации артерий, например от минимального роста при потреблении $1,35 \pm 1,10$ г элементарного кальция в сутки до максимального при потреблении $2,18 \pm 0,93$ г/сут [53]. На этом основано *мнение* экспертов K/DOQI о недопустимости потребления элементарного кальция в качестве ФСП более 1,5 г/сут (вместе с диетарным – не более 2 г/сут). При этом нет исследований, подтверждающих, что сокращение потребления или отказ от кальций-содержащих ФСП приведет к улучшению «твердых» исходов, таких, как сердечно-сосудистые события или сердечно-сосудистая летальность.

Севеламер. Ряд коротких и/или небольших рандомизированных исследований продемонстрировали эквивалентный контроль фосфатов при меньшей частоте гиперкальциемии у севеламера в сравнении с кальций-содержащими ФСП, однако 8-недельное рандомизированное клиническое исследование 100 гемодиализных пациентов выявило лучший контроль фосфатов ацетатом кальция, чем севеламером [105]. Возможно, важнее то, что севеламер приводит к меньшему прогрессированию кальцификации коронарных артерий (предиктору общей летальности) [27, 11]. В рандомизированном клиническом исследовании «*Treat to Goal*»

среди 200 гемодиализных пациентов применение севеламера в сравнении с ацетатом или карбонатом кальция было связано с меньшей кальциемией, более редкими эпизодами гиперкальциемии (5 vs 16%), более редким снижением ПТГ ниже целевого диапазона (30 vs 57%) и меньшим ростом кальцификации коронарных артерий и аорты [27]. К сожалению, в этом исследовании существенными были различия в исходных характеристиках групп; дополнительным влиянием была способность севеламера снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности. Поэтому корректное сравнение этих ФСП возможно только при эквивалентном контроле липидного обмена.

В недавнем *post hoc* анализе данных исследования Renagel In New Dialysis (RIND) среди 127 новых диализных пациентов Block с соавт. продемонстрировали более низкую летальность в группе севеламера (5,3 vs 10,6/100 пациенто-лет) [16], хотя значение этого вывода ограничено последующим характером анализа и небольшим количеством пациентов. Напротив, в крупном рандомизированном клиническом исследовании Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) среди 2103 пациентов в 75 центрах не было получено различий в рисках смерти между группами севеламера и кальций-содержащих ФСП. Последующий вторичный анализ продемонстрировал снижение риска общей летальности (на 22%) среди лиц старше 65 лет, а равно – и не достигшую статистической значимости тенденцию к повышению летальности среди лиц моложе 65 лет. DCOR поставило под сомнение полезность оценки сосудистой кальцификации как суррогатного маркера исходов вмешательства при МКН-ХБП, поскольку продемонстрированный в предыдущих исследованиях эффект на кальцификацию сосудов не транслировался в снижение сердечно-сосудистой летальности в крупном, адекватной мощности рандомизированном клиническом исследовании.

Алюминий-содержащие ФСП. Хотя алюминий-содержащие ФСП и использовались широко в 1970–80-х годах, их применение было практически прекращено после выявления в обсервационных исследованиях связи с проявлениями токсичности (анемия, миопатия, деменция и низкообменная остеодистрофия) [147]. Тем не менее самая высокая эффективность среди ФСП сохраняет эти препараты в рекомендациях с важными ограничениями: SARI не рекомендует применять их при уровне ПТГ ниже целевого диапазона (в опасении усугубления низкообменной остеодистрофии) [41], а K/DOQI рекомендуют ограничить их применение коротким периодом в 4 недели у пациентов с очень высокой фосфатемией (более 2,26 ммоль/л) с последующей заменой на другие препараты [93].

Карбонат лантана (фосренол). Лантан – трехвалентный металл из группы редкоземельных. Ряд небольших РКИ продемонстрировали его эффективность в снижении фосфатов, ПТГ и произведения $P \times Ca$ [60, 79], а также благоприятных смещениях костной морфологии [79, 36] как при низкообменной остеодистрофии, так и при гиперпаратиреоидном поражении. Карбонат лантана хорошо переносился (с нечастыми рвотой, периферическими отеками и миалгией); некоторую тревогу вызывают неподтвержденные экспериментальные исследования, говорящие о 10-кратном увеличении содержания лантана в печени, легких и почках при пероральном поступлении в модели ХПН у крыс. Годовая терапия у новых диализных пациентов привела к увеличению концентрации лантана в кости в 50 раз, которая почти не снизилась за последующие два года без лантана; однако никаких проявлений токсичности (подобных алюминиевой) на повторных

биопсиях выявлено не было.

Магний. Три коротких РКИ продемонстрировали одинаковую эффективность карбоната магния и карбоната кальция в достижении контроля кальция, фосфатов и ПТГ [138]. Применению магния карбоната мешает частая диарея, развивающаяся гипермагниемия требует снижения концентрации магния в диализате до 0,3 ммоль/л. Исследований по оценке «твердых» исходов и долговременной безопасности не проведено.

Кальцимитетики

Ряд рандомизированных исследований с цинакальцетом продемонстрировали снижение кальция, фосфатов, произведения $P \times Ca$ и ПТГ на 15–40% [14, 47], а также в дозе 30–180 мг/сут (вместе с витамином D и ФСП) – снижение скорости костного обмена и фиброза [78]. В комбинированном анализе данных нескольких РКИ (1184 пациента с ПТГ > 300 пг/мл) Cunningham и соавт. продемонстрировали связь применения цинакальцета со снижением потребности в паратиреоидэктомии на 92%, переломов – на 54%, госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии – на 39% в сравнении с плацебо [35]. В более позднем системном анализе Cochrane 8 рандомизированных клинических исследований (1429 пациентов) подтверждено достижение более низких уровней кальциемии, фосфатемии и произведения $P \times Ca$, но не улучшение пациент-ориентированных исходов (летальность, переломы, паратиреоидэктомии). При использовании цинакальцета на 40% чаще наблюдалась тошнота и на 89% – рвота в сравнении с плацебо. Проходящие сейчас крупные рандомизированные клинические исследования ADVANCE и EVOLVE призваны продемонстрировать эффект цинакальцета в замедлении прогрессирования сосудистой кальцификации и снижении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на гемодиализе.

Паратиреоидэктомия (ПТХ)

Текущие рекомендации предлагают рассматривать ПТХ для пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом, определяемым как ПТГ > 800 пг/мл, в сочетании с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, резистентной к медикаментозной терапии. В Японии национальные рекомендации предлагают рассмотреть ПТХ при объеме одной из паратиреоидных желез, превышающем 0,5 см³ (по УЗИ), поскольку это указывает на вероятную автономность аденомы и соответственно нечувствительность к медикаментозной терапии [94]. Тем не менее к настоящему времени нет клинических доказательств высокого уровня, позволяющих определить биохимические или клинические показания для ПТХ, выбрать ее вид (тотальная, субтотальная с аутоперитрансплантацией или без нее или прямые инъекции спирта или витамина D в ткань аденомы). Более того, несмотря на наличие нерандомизированных исследований, демонстрирующих улучшение биохимических параметров, маркеров костного обмена и костной гистоморфометрии [98, 152], нет доказательств снижения частоты переломов и улучшения выживаемости.

Диализирующий раствор

Уровень ПТГ обратно коррелирует с концентрацией кальция в диализирующем растворе. Выбор уровня кальция в большинстве случаев определяется другими факторами,

связанными с минеральным метаболизмом: проводимой медикаментозной терапией (кальций-содержащие ФСП или цинакальцет) или предшествовавшей паратиреоидэктомией. Не считая единичных исследований по успешному лечению кальцифилаксии диализом с низким уровнем кальция [144], исследований, продемонстрировавших положительное влияние низкого уровня кальция на пациент-ориентированные исходы, не опубликовано [134].

Диета

Специальных оценок пациент-ориентированных исходов в зависимости от назначения диеты не опубликовано. В небольшом рандомизированном испытании очень низко-белковой диеты (0,3 г/кг/сут) в комбинации с кетоаналогами аминокислот в сравнении с низкобелковой диетой (0,6 г/кг/сут) после двух лет применения у пациентов с СКФ < 25 мл/мин в первой группе ПТГ снизился с 229 ± 55 до 118 ± 16 пг/мл, не изменившись значимо во второй [40].

Увеличение частоты и длительности сеансов диализа

В ряде когортных, сопоставленных и пре-/постинтервенционных исследований в результате увеличения частоты сеансов уменьшались уровни фосфатов, производства $P \times Ca$, ПТГ, а также сосудистая и эктопическая кальцификация [140]. Однако РКИ по оценке влияния увеличения мощности диализа на «твердые» исходы не опубликовано.

Кальцифицирующая уремическая артериолопатия

Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (КУА – CUA), ранее обозначаемая как кальцификаксис, – тяжелый прогрессирующий ишемический некроз кожи и подкожной клетчатки – редкое, но угрожающее жизни осложнение ХБП. Ее частоту оценивают в 1–4% [106], но летальность может достигать 87%. Поражаются в основном нижние конечности.

Окончательно патогенез КУА еще не установлен [110], эффективным лечением считают паратиреоидэктомию, но его универсальность ставится под сомнение наличием случаев КУА в отсутствии ГПТ [110]. Продемонстрировано успешное применение цинакальцета при КУА [90], а возможность применения аналогов витамина D ставится под сомнение [83]. В то же время имеются сообщения об успешном применении парикальцитола у пациентов с КУА на фоне ГПТ [142], когда комбинированное применение парикальцитола (12,5 мкг \times 3 раза в нед.) и цинакальцета (60 мг в сут) на фоне низкого кальция в диализате (0,75 ммоль/л) у пациентки, отказавшейся от паратиреоидэктомии, привело к снижению ПТГ с 1800 до 400 пг/мл при наличии доказанной на скинтиграфии с технетрилом аденомы на фоне гиперплазии с разрешением клинической картины КУА, снижению кальциемии и фосфатемии до целевых диапазонов, а отмена парикальцитола привела к возобновлению симптоматики, росту ПТГ до 900 пг/мл, гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Повторное назначение парикальцитола (10 мкг \times 3 раза в нед.) вернуло клиническую ситуацию к благоприятному состоянию. Схожим был еще ряд наблюдений [67], где в комбинации с парикальцитолом и цинакальцетом использовался тиосульфат натрия (по 8 г в конце каждого сеанса гемодиализа). Дополнение терапии кальцифилак-

сии тиосульфатами используется давно [19, 54]. Точный механизм действия тиосульфата неизвестен; безусловно, имеет значение более высокая растворимость тиосульфата кальция, чем всех остальных его солей (в несколько сотен или тысяч раз), но известна также антиоксидантная активность тиосульфата, снижающая эндотелиальную дисфункцию – возможно, главный фактор в развитии кальцифилаксии [19].

Факторами риска этого состояния служат женский пол, ожирение, диабет, болезни печени, гипоальбуминемия, локальные травмы, гипотония, повышенное производство $P \times Ca$, гиперпаратиреоз, БЭН, дефицит протеинов S и C, а также использование варфарина [18]. В не до конца понятом патогенезе этого осложнения значимость приписывают многим факторам: повышенные концентрации кальция и фосфатов, трансформация СГМК в остеоид-подобные клетки, отложения богатых кальцием пузырьков в экстрацеллюлярном матриксе, что приводит к кальцификации меди артерий. Присутствует также эндотелиальная дисфункция, приводящая к повышению продукции активных радикалов кислорода, фиброзу, тромбозу и кальцификации [106]. Представления о лечении КУА противоречивы и включают обычно меры по снижению производства $P \times Ca$ и энергичное лечение раневой поверхности, а также анальгетики. Рассматриваются также гипербарическая оксигенация, тиосульфат натрия, более частый гемодиализ с использованием более низкого кальция в диализате [110]. При гиперпаратиреозе паратиреоидэктомия считается основой лечения, хотя альтернативой ей в части случаев может быть цинакальцет [90, 143].

Селективная активация рецепторов витамина D приводит к ряду неклассических эффектов, которые играют определенную роль в терапевтических возможностях парикальцитола, в том числе в отношении КУА. Активация рецепторов ингибирует синтез таких индукторов кальцификации, как коллаген I типа, интерлейкин-1b, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , костный морфогенный протеин 2 (BMP-2). Также активация рецепторов связана с усилением действия таких ингибиторов кальцификации, как матриксный GLA-протеин, остеооптин, коллаген IV типа [9], которые действуют независимо от значения производства $P \times Ca$ [88]. Кроме того, селективная активация VDR позитивно влияет на агрегацию тромбоцитов и тромбообразование и на противовоспалительную активность [7, 9].

Существует еще один аспект проблемы. Пациенты с ХБП нередко получают в качестве антикоагулянта варфарин – ингибитор активации (γ -карбоксилирование) матриксного GLA-протеина – витамин K-зависимого ингибитора кальцификации. Неблагоприятный эффект варфарина может быть критичным, поскольку он вызывает КУА даже у пациентов с нормальной функцией почек и без гиперпаратиреоза [107].

К сожалению, рандомизированные контролируемые исследования последних лет принесли, в основном, негативные результаты в отношении «твердых» исходов (DCOR, метаанализы по цинакальцету и витамину D) – подобно исследованиям в других областях (Немо, ADEMEX и даже MPO). Это, однако, не должно останавливать настойчивые поиски оптимальных путей коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП. Становится все более ясно, что простых схем в решении этих вопросов не будет. Продолжающиеся и начинающиеся рандомизированные клинические исследования при всей необходимости строгой их

формализации предлагают все более усложненные и гибкие протоколы. Осмысление всех многочисленных связей между разными аспектами воздействия на минеральные и костные нарушения поможет найти оптимальный путь и в реальной клинической практике.

Наряду с использованием уже известных групп препаратов в инновационных клинических исследованиях, направленных на комбинированное применение ингибиторов, работающих через ясные молекулярные механизмы сосудистой кальцификации (такие, как фетуин-А, OPN, BMP-7 и другие), ведется поиск альтернативных путей значимо уменьшить сосудистую кальцификацию и сердечно-сосудистую летальность при ХБП. Ориентированные на пациента исследования нужны, чтобы определить, в какой мере динамика артериальной податливости, тканевой перфузии, других гемодинамически и клинически значимых параметров может быть обращена вспять при коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП.

Литература

1. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. 2004. № 6 (2). С. 116–127.
2. Волков М.М., Гордеева Л.А., Смирнов А.В. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек // Нефрология. 2009. № 13 (3). С. 39–41.
3. Перекокин Ю.Н., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. и соавт. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики // Нефрология и диализ. 2004. № 6 (1). С. 62–69.
4. Шило В.Ю. Гиперпаратиреоз и кальцимитетики // Нефрология и диализ. 2009. В печати.
5. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. V. 68. P. 2823–2828.
6. Al-Aly Z., Shao J.S., Lai C.F. et al. Aortic Mx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF-alpha dependent signals in diabetic Ldlr. mice // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. V. 27. P. 2589–2596.
7. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial // *Hypertension.* 2008. V. 52. P. 249–255.
8. Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* 2000. V. 58. P. 396–399.
9. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation // *Drugs.* 2007. V. 67. P. 1999–2012.
10. Arcidiacono M.V., Sato T., Alvarez-Hernandez D. et al. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 19. P. 310–20.
11. Asmus H.G., Braun J., Krause R. et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density // *Nephrol Dial Transplant.* 2005. V. 20. P. 1653–1661.
12. Beer T.M., Myrthue A. Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic // *Mol Cancer Ther.* 2004. V. 3. P. 373–381.
13. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis // *J Am Soc Nephrol.* 2004. V. 15. P. 2208–2218.
14. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L.M. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N Engl J Med.* 2004. V. 350. P. 1516–1525.
15. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management // *Am J Kidney Dis.* 2000. V. 35. P. 1226–1237.
16. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. V. 71. P. 438–441.
17. Bodyak N., Ayus J.C., Achinger S. et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. V. 104. P. 16 810–16 815.
18. Brewster U.C. Dermatological disease in patients with CKD // *Am J Kidney Dis.* 2008. V. 51. P. 331–344.
19. Bruculeri M., Cheigh J., Bauer G., Serum D. Long term intravenous sodium thiosulphate in the treatment of a patient with calciphylaxis // *Semin Dial.* 2005. V. 18. P. 431–434.
20. Byon C.H., Javed A., Dai Q. et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling // *J Biol Chem.* 2008. V. 283. P. 15 319–15 327.
21. Cardus A., Panizo S., Parisi E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification // *J Bone Miner Res.* 2007. V. 22. P. 860–866.
22. Cardus A., Parisi E., Gallego C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 1377–1384.
23. Chandra P., Binongo J.N., Ziegler T.R. et al. Cholecalciferol (vitamin D₃) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study // *Endocr Pract.* 2008. V. 14. P. 10–17.
24. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Moe S.M. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells // *Nephrol Dial Transplant.* 2006. V. 21. P. 3435–3442.
25. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D. et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells // *Kidney Int.* 2006. V. 70. P. 1046–1053.
26. Chen N.X., O'Neill K.D., Chen X. et al. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007. V. 292. F599–F606.
27. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2002. V. 62. P. 245–52.
28. Chertow G.M., Raggi P., Chasan-Taber S. et al. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* 2004. V. 19. P. 1489–1496.
29. Civillibal M., Caliskan S., Adaletli I. et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease // *Pediatr Nephrol.* 2006. V. 21. P. 1426–1433.
30. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD // *Am J Kidney Dis.* 2006. V. 47. P. 263–276.
31. Cozzolino M., Fallabrino G., Pasho S. et al. Importance of Vitamin D Receptor Activation in Clinical Practice // *Contrib Nephrol.* 2009. V. 163. P. 213–218.
32. Cozzolino M., Galassi A., Gallieni M., Brancaccio D. Successful use of low-dose intravenous paricalcitol in the treatment of severe secondary hyperparathyroidism in a haemodialysis patient // *Nephrol Dial Transplant Plus.* 2008. V. 1. P. 148–150.
33. Cozzolino M., Galassi A., Gallieni M., Brancaccio D. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: the role of paricalcitol // *Curr Vasc Pharmacol.* 2008. V. 6. P. 148–153.
34. Cozzolino M., Brandenburg V. Paricalcitol and outcome: A manual on how a vitamin D receptor activator (VDRA) can help us to get down the «U» // *Clinical Nephrology.* 2009. V. 71 (6). P. 593–601.
35. Cunningham J., Danese M., Olson K. et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2005. V. 68. P. 1793–800.
36. D'Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A. et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients // *Kidney Int. Suppl.* 2003. V. 85. S73–78.
37. Danese M.D., Belozeroff V., Smirnakis K., Rothman K.J. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 3. P. 1423–1429.
38. de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy // *Am J Kidney Dis.* 2008. V. 51. P. 713–716.
39. Derici U., El Nahas A.M. Vascular calcifications in uremia: Old concepts and new insights // *Semin Dial.* 2006. V. 19. P. 60–68.
40. Di Iorio B.R., Minutolo R., De Nicola L. et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure // *Kidney Int.* 2003. V. 64. P. 1822–1828.
41. Elder G., Faul R., Branley P., Hawley C. The CARI guidelines. Management of bone disease, calcium, phosphate and parathyroid hormone

// *Nephrology* (Carlton). 2006. V. 11 (Suppl. 1). S230–261.

42. *Fiedler R.* Health-Economic Comparison of Paricalcitol, Calcitriol and Alfacalcidol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism during Haemodialysis // *Clin Drug Invest.* 2007. V. 27 (12). P. 865–866.

43. *Fishbane S., Chittineni H., Packman M.* et al. Oral Paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: A randomized trial // *Am J Kidney Dis.* 2009. V. 54 (4). P. 647–652.

44. *Fliser D., Kollerits B., Neyer U.* et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study // *J Am Soc Nephrol.* 2007. V. 18. P. 2600–2608.

45. *Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am J Kidney Dis.* 1998. V. 32. S112–S119.

46. *Franceschi R.T., Xiao G.* Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: Responsiveness to multiple signal transduction pathways // *J Cell Biochem.* 2003. V. 88. P. 446–454.

47. *Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T.* et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* 2008. V. 23. P. 328–335.

48. *Gafor A.H.A., Saidi R., Yean L.C.* et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism // *Nephrology.* 2009. V. 14. P. 488–492.

49. *Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W.* et al. Association of elevated serum PO(4), Ca × PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients // *J Am Soc Nephrol.* 2001. V. 12. P. 2131–2138.

50. *Giachelli C.M., Speer M.Y., Li X., Rajachar R.M., Yang H.* Regulation of vascular calcification: Roles of phosphate and osteopontin // *Circ Res.* 2005. V. 96. P. 717–722.

51. *Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study // *Arch Intern Med.* 2008. V. 168. P. 1174–1180.

52. *Goldsmith D.J., Covic A., Sambrook P.A., Ackrill P.* Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: A retrospective analysis // *Nephron.* 1997. V. 77. P. 37–43.

53. *Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F.* Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease // *Nephrol Dial Transplant.* 2000. V. 15. P. 1014–1021.

54. *Guerra G., Shah R.C., Ross E.A.* Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulphate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid // *Nephrol Dial Transplant.* 2005. V. 20. P. 1260–1262.

55. *Gutierrez O., Isakova T., Andress D.L.* et al. Racial differences in the prevalence and severity of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease // *ASN Annual Meeting.* San Francisco, CA. 2007 Nov 2–5.

56. *Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T.* et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med.* 2008. V. 359. P. 584–592.

57. *Helming L., Bose J., Ehrchen J.* et al. 1 Alpha 25-dihydroxyvitamin D₃ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation // *Blood.* 2005. V. 106. P. 4351–4358.

58. *Hirata M., Katsumata K., Endo K.* et al. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃ // *Nephrol Dial Transplant.* 2003. V. 18. P. 1770–1776.

59. *Jono S., McKee M.D., Murray C.E.* et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ Res.* 2000. V. 87. E10–E17.

60. *Joy M.S., Finn W.F.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: A new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia // *Am J Kidney Dis.* 2003. V. 42. P. 96–107.

61. *Joy M.S., Karagiannis P.C., Peyerl F.W.* Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment // *J Manag Care Pharm.* 2007. V. 13. P. 397–411.

62. *Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L.* et al. Survival predictability of timevarying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2006. V. 70. P. 771–780.

63. *Kovesdy C.P., Ahmadzadeh S., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K.* Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease // *Arch Intern Med.* 2008. V. 168. P. 397–403.

64. *Krajisnik T., Bjorklund P., Marsell R.* et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression

in cultured bovine parathyroid cells // *J Endocrinol.* 2007. V. 195. P. 125–131.

65. *Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L.* et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004. V. 286. F526–F533.

66. *Kuro-o M.* Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence // *Biol Chem.* 2008. V. 389. P. 233–241.

67. *Kyritsis I., Gombou A., Griveas I.* et al. Combination of sodium thiosulphate, cinacalcet, and paricalcitol in the treatment of calciphylaxis with hyperparathyroidism // *Int J Artif Organs.* 2008. V. 31. P. 742–744.

68. *Lazaro R.P., Kirshner H.S.* Proximal muscle weakness in uremia. Case reports and review of the literature // *Arch Neurol.* 1980. V. 37. P. 555–558.

69. *Lee J.S., Basalyga D.M., Simionescu A.* et al. Elastin calcification in the rat subdermal model is accompanied by up-regulation of degradative and osteogenic cellular responses // *Am J Pathol.* 2006. V. 168. P. 490–498.

70. *Levin A., Gutierrez O., Andress D.L., Wolf M.* Deficiencies of 25D, 1,25D and inflammation are associated with albuminuria // *ASN Annual Meeting.* San Francisco, CA. 2007 Nov 2–5.

71. *Li X., Yang H.Y., Giachelli C.M.* Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification // *Circ Res.* 2006. V. 98. P. 905–912.

72. *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. V. 110. P. 229–238.

73. *Lieberman M., Bassi E., Martinatti M.K.* et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. V. 28. P. 463–470.

74. *Liu P.T., Stenger S., Li H.* et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science.* 2006. V. 311. P. 1770–1773.

75. *Liu S., Gupta A., Quarles L.D.* Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007. V. 16. P. 329–335.

76. *Lomashvili K., Garg P., O'Neill W.C.* Chemical and hormonal determinants of vascular calcification *in vitro* // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 1464–1470.

77. *London G.M., Guerin A.P., Marchais S.* et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol Dial Transplant.* 2003. V. 18. P. 1731–1740.

78. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Wang G.* et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Clin. Nephrol.* 2008. V. 69. P. 269–278.

79. *Malluche H.H., Siami G.A., Swanepoel C.* et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years // *Clin Nephrol.* 2008. V. 70. P. 284–295.

80. *Mandayam S., Shahinian V.B.* Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? // *J Nephrol.* 2008. V. 21. P. 166–174.

81. *Mathew S., Lund R.J., Chaudhary L.R.* et al. Vitamin D Receptor Activators Can Protect against Vascular Calcification // *J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 19. P. 1509–1519.

82. *Mehrotra R., Kermah D., Budoff M.* et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 3. P. 1144–1151.

83. *Meissner M., Gille J., Kayfmann R.* Calciphylaxis: No therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006. V. 4. P. 1037–1044.

84. *Melamed M.L., Muntner P., Michos E.D.* et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. V. 28. P. 1179–1185.

85. *Messa P., Macário F., Yaqoob M.* et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 3. P. 36–45.

86. *Mitsopoulos E., Zanos S.* Ginkopoulou E et al. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Am J Kidney Dis.* 2006. V. 48. P. 114–121.

87. *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. V. 72. P. 709–715.

88. *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. V. 72. P. 709–715.

89. *Moe S., Drueke T., Cunningham J.* et al. Definition, evaluation, and

- classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 1945–1953.
90. Mohammed I.A., Sekar V., Bibtana A.J. et al. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic cinacalcet // *Nephrol Dial Transplant.* 2008. V. 23. P. 387–389.
 91. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation.* 2001. V. 103. P. 1522–1528.
 92. Morony S., Tintut Y., Zhang Z. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice // *Circulation.* 2008. V. 117. P. 411–420.
 93. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis.* 2003. V. 42. S1–201.
 94. Ogata H., Koiwa F., Ito H., Kinugasa E. Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients // *Ther Apher Dial.* 2006. V. 10. P. 355–363.
 95. Ogata H., Koiwa F., Kinugasa E., Akizawa T. CKD-MBD: Impact on management of kidney disease // *Clin Exp Nephrol.* 2007. V. 11. P. 261–268.
 96. Olgaard K., Lewin E. Use (or misuse) of vitamin D treatment in CKD and dialysis patients: A recent meta-analysis on vitamin D compounds in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* 2008. V. 23. P. 1786–1789.
 97. Palmer S.C., McGregor D.O., Macaskill P. et al. Meta-analysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease // *Ann Intern Med.* 2007. V. 147. P. 840–853.
 98. Pasch A. Bone mass gain after parathyroidectomy // *Kidney Int.* 2008. V. 74. P. 697–699.
 99. Patel T.V., Singh A.K. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease // *Semin Nephrol.* 2009. V. 29 (2). P. 113–121.
 100. Pei Y.P., Greenwood C.M., Chery A.L., Wu G.G. Racial differences in survival of patients on dialysis // *Kidney Int.* 2000. V. 58. P. 1293–1299.
 101. Penna G., Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation // *J Immunol.* 2000. V. 164. P. 2405–2411.
 102. Perez-Castrillon J.L., Vega G., Abad L. et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease // *Am J Cardiol.* 2007. V. 99. P. 903–905.
 103. Pilz S., Marz W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. V. 93. P. 3927–3935.
 104. Qin X., Corriere M.A., Matrisian L.M., Guzman R.J. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. V. 26. P. 1510–1516.
 105. Qunibi W.Y., Hootkins R.E., McDowell L.L. et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study) // *Kidney Int.* 2004. V. 65. P. 1914–1926.
 106. Raymond C.B., Wazny L.D. Sodium thiosulphate, bisphosphonates and cinacalcet for treatment of calciphylaxis // *Am J Health Syst Pharm.* 2008. V. 65. P. 1419–1429.
 107. Redman R., Misita C.P., Stafford D.W. et al. Warfarin-associated calciphylaxis in a patient without renal failure or hyperparathyroidism: Investigation of matrix GLA protein // *Blood.* 2005. V. 106. P. 3969A.
 108. Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N. et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD // *J Am Soc Nephrol.* 2004. V. 15. P. 2857–2867.
 109. Reynolds J.L., Skepper J.N., McNair R. et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification // *J Am Soc Nephrol.* 2005. V. 16. P. 2920–2930.
 110. Rogers N.M., Teubner D.J.O., Coates T.H. Calcific uremic arteriopathy: Advances in pathogenesis and treatment // *Semin Dial.* 2007. V. 20. P. 150–157.
 111. Rosery H., Bergemann R., Marx S.E. et al. Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis // *Clin Drug Invest.* 2006. V. 26. P. 629–638.
 112. Ross E.A., Tian J., Abboud H. et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis // *Am J Nephrol.* 2008. V. 28. P. 97–106.
 113. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. V. 27. P. 2302–2309.
 114. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. V. 27. P. 2302–2309.
 115. Schleiethoff S.S., Zittermann A., Tenderich G. et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am J Clin Nutr.* 2006. V. 83. P. 754–759.
 116. Schoppet M., Al-Fakhri N., Franke F.E. et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. V. 89. P. 4104–4112.
 117. Schurgers L.J., Teunissen K.J., Knapen M.H. et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. V. 25. P. 1629–1633.
 118. Shinaberger C.S., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al. Ratio of Paricalcitol Dosage to Serum Parathyroid Hormone Level and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 3. P. 1769–1776.
 119. Shioi A., Katagi M., Okuno Y. et al. Induction of bonetype alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: Roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages // *Circ Res.* 2002. V. 91. P. 9–16.
 120. Shoben A.B., Rudser K.D., de Boer I.H. et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD // *J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 19. P. 1613–1619.
 121. Shoji T., Shinohara K., Kimoto E. et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population // *Nephrol Dial Transplant.* 2004. V. 19. P. 179–184.
 122. Shroff R.C., Shanahan C.M. The vascular biology of calcification // *Semin Dial.* 2007. V. 20. P. 103–109.
 123. Slatopolsky E., Finch J.L., Brown A.J. et al. Effect of 2-methylene-19-nor-(20S)-1 alpha-hydroxybismopregnacalciferol (2MbisP), an analog of vitamin D, on secondary hyperparathyroidism // *J Bone Miner Res.* 2007. V. 22. P. 686–694.
 124. Somjen D., Weisman Y., Kohen F. et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds // *Circulation.* 2005. V. 111. P. 1666–1671.
 125. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. V. 63. P. 1483–1490.
 126. Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C. et al. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: An uncontrolled trial // *Am J Kidney Dis.* 2008. V. 51. P. 724–731.
 127. Teng M., Wolf M., Lowrie E. et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // *N Engl J Med.* 2003. V. 349. P. 446–456.
 128. Teng M., Wolf M., Ofsthun M.N. et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study // *J Am Soc Nephrol.* 2005. V. 16. P. 1115–1125.
 129. Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A. et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs // *Kidney Int.* 2006. V. 70. P. 1858–1865.
 130. Thadhani R. Targeted ablation of the vitamin D 1alpha-hydroxylase gene: getting to the heart of the matter // *Kidney Int.* 2008. V. 74. P. 141–143.
 131. Tokmak F., Quack I., Schieren G. et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* 2008. V. 23. P. 4016–4020.
 132. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease // *Circulation.* 2005. V. 112. P. 2627–2633.
 133. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: Nothing new under the sun // *Ann Intern Med.* 2007. V. 147. P. 880–881.
 134. Toussaint N., Cooney P., Kerr P.G. Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis // *Hemodial Int.* 2006. V. 10. P. 326–337.
 135. Towler D.A. Inorganic pyrophosphate: A paracrine regulator of vascular calcification and smooth muscle phenotype // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. V. 25. P. 651–654.
 136. Towler D.A. Vascular biology and bone formation: Hints from HIF // *J Clin Invest.* 2007. V. 117. P. 1477–1480.
 137. Tyson K.L., Reynolds J.L., McNair R. et al. Osteo/chondrocytic

transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003. V. 23. P. 489–494.

138. *Tzanakis I.P., Papadaki A.N., Wei M.* et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial // *Int Urol Nephrol.* 2008. V. 40. P. 193–201.

139. *Valle C., Rodriguez M., Santamaría R.* et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve // *J Am Soc Nephrol.* 2008. V. 19. P. 2430–2436.

140. *Van Eps C.L., Jeffries J.K., Anderson J.A.* et al. Mineral metabolism, bone histomorphometry and vascular calcification in alternate night nocturnal haemodialysis // *Nephrology (Carlton).* 2007. V. 12. P. 224–233.

141. *Vanholder R., Van Biesen W.* Incidence of infectious morbidity and mortality in dialysis patients // *Blood Purif.* 2002. V. 20. P. 477–480.

142. *Vargemezis V., Liakopoulos V., Kriki P.* et al. Pivotal Role of Paricalcitol in the Treatment of Calcific Uremic Arteriolopathy in the Presence of a Parathyroid Adenoma // *Am J Kidney Dis.* 2009. May 27 [Epub ahead of print].

143. *Velasco N., MacGregor M.S., Innes A., MacKay I.* Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet – an alternative to parathyroidectomy? // *Nephrol Dial Transplant.* 2000. V. 21. P. 1999–2004.

144. *Wang H.Y., Yu C.C., Huang C.C.* Successful treatment of severe calciphylaxis in a hemodialysis patient using low-calcium dialysate and medical parathyroidectomy: Case report and literature review // *Ren Fail.* 2004. V. 26. P. 77–82.

145. *Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L.* et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* 2008. V. 117. P. 503–511.

146. *Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., Hoeg J.M., Doherty T., Detrano R., Demer L.L.* Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification // *Circulation.* 1997. V. 96. P. 1755–1760.

147. *Wills M.R., Savory J.* Aluminium poisoning: Dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia // *Lancet.* 1983. V. 2. P. 29–34.

148. *Wolf G., Chen S., Han D.C., Ziyadeh F.N.* Leptin and renal disease // *Am J Kidney Dis.* 2002. V. 39. P. 1–11.

149. *Wolisi G.O., Moe S.M.* The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease // *Semin Dial.* 2005. V. 18. P. 307–314.

150. *Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J., Ruan X., Kroeger P.E.* Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2006. V. 186. P. 20–28.

151. *Xiang W., Kong J., Chen S.* et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005. V. 288. E125–132.

152. *Yajima A., Inaba M., Tominaga Y., Ito A.* Bone formation by minimodeling is more active than remodeling after parathyroidectomy // *Kidney Int.* 2008. V. 74. P. 775–781.

153. *Young E.W., Albert J.M., Satayathum S.* et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Kidney Int.* 2005. V. 67. P. 1179–1187.

154. *Zhou C., Lu F., Cao K.* et al. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1α-hydroxylase knockout mice // *Kidney Int.* 2008. V. 74. P. 170–179.

155. *Zittermann A.* Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease // *Prog Biophys Mol Biol.* 2006. V. 92. P. 39–48.