

ВЛИЯНИЕ ЦИНАКАЛЦЕТА (МИМПАРЫ) НА ПОЧЕЧНУЮ ОСТЕОДИСТРОФИЮ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

РОЖИНСКАЯ Л.Я.¹, ЕГШАТЯН Л.В.^{2*}

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор - академик РАН И.И. Дедов)

¹ - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации

² - кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В статье представлен обзор современной литературы и результаты наших исследований, обобщающие экспериментальные и клинические данные о влиянии цинакалцета на гормонально-биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена, на маркеры костного метаболизма, минеральную плотность костей, также на гистоморфометрические показатели почечной остеодистрофии у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Ключевые слова: Вторичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, цинакалцет (мимпара).



ВВЕДЕНИЕ

Уменьшение количества действующих нефронов ведет к гиперфосфатемии, связанной с нарушением экскреторной функции почек, снижению уровня кальцитриола, изменению функции кальций - чувствительного рецептора (CaSR) в околощитовидных железах (ОЩЖ), вызывая каскад осложнений, включая снижение всасывания кальция и увеличение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперплазию клеток ОЩЖ [1-4]. Взаимодействие между фосфатом, кальцитриолом, кальцием и ПТГ - комплексное, управляемое несколькими механизмами с обратной связью [5].

После открытия CaSR, как первичного регулятора синтеза и секреции ПТГ, также морфогенетических белков (фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23) и Klotho), продуцируемых почками и костью, участвующих в регуляции гомеостаза фосфата, витамина D и минерализации костной ткани во многом расширились представления о механизмах и факторах риска вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [2,6-8].

Гормонально-биохимические нарушения при ВГПТ проявляются такими экстраренальными осложнениями, как почечная остеодистрофия и сердечно - сосудистые заболевания [9,10]. Известно, что сосуществование сердечно-сосудистых факторов риска и костных нарушений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В связи с этим, непрерывно совершенствуются методы лечения и профилактики ВГПТ, главными направлениями которых являются воздействия на различные звенья патогенеза [6-8].

Поскольку CaSR представляет собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий на заболевания, при которых рецептор является инaktivированным, были разработаны соединения, способствующие их активации (кальцимитетики). После разработки кальцимитетиков стало возможным управлять ВГПТ без увеличения фосфорно-кальциевого произведения - $[Ca] \times [P]$ и влиять на исходы заболевания.

Почечная остеодистрофия

Почечная остеодистрофия (ПОД) - одно из основных и тяжелых осложнений ВГПТ, проявляющаяся системным смешанным нарушением костной морфологии, ассоциированная с ХБП. ПОД характеризуется сложным и многофакторным характером и, в значительной степени, определяет снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов с терминальной стадией ХБП [10]. При ХБП встречаются гистологически разные формы ПОД, а также их сочетание, что в значительной степени затрудняет диагностику [11]. В нашей обзорной статье по патологиям костной системы у диализных пациентов мы подробно описали различные формы и классификацию ПОД [12].

Биохимические маркеры костного метаболизма позволяют косвенно судить о скорости протекания процессов костного ремоделирования. Костные маркеры отвечают на изменения в структуре кости гораздо быстрее, чем это фиксируется методами количественной оценки и отражают итоговые изменения в губчатом и компактном веществе кости, что позволяет использовать их в целях мониторинга эффективности проводимого лечения. Наиболее информативным маркером, пригодным для динамики костных изменений, является щелочная фосфатаза (ЩФ), особенно ее костная изоформа (КЩФ). Ее определение в сочетании с ПТГ повышает информативность диагностики высокообменной (возрастает с 84% до 94%) или низкообменной костной патологии у пациентов с терминальной стадией ХБП [13,14]. Несмотря на прогностическую ценность ЩФ, в последние годы данный маркер используется редко, что, скорее всего, связано с тем, что клинические практические рекомендации K/DOQI не включили ее в свои рекомендации и до сих пор не определен целевой диапазон [13].

В исследовании Spasovski G et al [15] еще раз продемонстрировано, что параллельные измерения ПТГ и КЩФ помогают исключить у пациентов адинамическую костную болезнь (АКБ). Показано, что у диализ-

* e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

ных пациентов с комбинированным биохимическим профилем: ПТГ ≥ 300 пг/мл и КЩФ $>20,9$ нг/мл, при проведении гистоморфометрии костей не диагностировались случаи АКБ. Однако у 17% пациентов с повышенным уровнем ПТГ и КЩФ, выявлялась нормальная скорость костеобразования. Эти данные указывают на то, что на скорость костеобразования и ремоделирование костей у диализных пациентов с ВГПТ кроме ПТГ влияют еще и другие факторы.

По данным эпидемиологических исследований выявлена ассоциация между высоким уровнем ЩФ и плохой выживаемостью гемодиализных (ГД) пациентов, кальцификацией коронарных артерий и низкой минеральной плотностью костей (МПК) [16-18].

Риск переломов периферических костей, в том числе и фатальных переломов бедренной кости, увеличивается примерно в 4 раза у диализных пациентов. Согласно результатам исследования Iimori S, et al. [19] у пациентов с ХБП как с пониженным (< 150 пг/мл: ОР = 3,47, $p < 0,01$, $n = 148$), так и с повышенным (> 300 пг/мл; ОР = 5,88, $p < 0,0001$, $n = 141$) уровнем ПТГ отмечалось значительное увеличение риска возникновения переломов по сравнению с пациентами, уровень концентрации ПТГ которых составлял 150 - 300 пг/мл ($n = 173$).

Процессы костного ремоделирования могут непосредственно оцениваться путем исследования костных биоптатов из крыла подвздошной кости методом гистоморфометрии, что является «золотым стандартом» в диагностике ПОД. Гистоморфометрия достоверно подтверждает диагноз «бурой опухоли», позволяет исключить разные варианты ПОД, диагностировать первичный остеопороз (уменьшение объема трабекулярной кости), дифференцировать поражение костей при фиброзно-кистозном остеоите от метастазов злокачественной опухоли в кости и т.д. [20-22]. Однако инвазивность и низкая воспроизводимость не позволяют применять его в рутинной клинической практике.

Среди неинвазивных методов оценки МПК наибольшее распространение получила костная денситометрия, в особенности двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), из-за ее высокой точности, скорости исследования и низкой лучевой нагрузки [23]. При ВГПТ наиболее информативно измерение МПК в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, т.е. в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани [24]. Однако проведение денситометрии имеет ограничение у диализных пациентов с ПОД, т.к. ДРА не отражает качество кости и при наличии внескелетной кальцификации (особенно сосудов) МПК может быть ложно увеличена.

В исследовании Urena et al. [25] выявлено значительное снижение МПК только в лучевой кости, которое коррелировало с повышенным уровнем ПТГ, но не с переломами костей. МПК остальных областей существенно не отличались от МПК здоровых людей.

Мы также оценили МПК и маркеры костеобразования (ЩФ, остеокальцин (ОК)) и костеразрушения (СТх) в своем исследовании у 68 ГД пациентов со средним уровнем ПТГ 1676 пг/мл, $[Ca] \times [P]$ 5,8 ммоль²/л². [26,27]. Снижение МПК у 45,8% пациентов соответствовало критериям остеопороза; у 48,6% - остеопении.

Сравнительные характеристики в различных отделах скелета (нижней трети лучевой кости, поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) выявили, что наиболее низкий уровень МПК наблюдается в лучевой кости (по T- и Z-критериям) ($p=0,00001$), что патогмично для воздействия избыточной секреции ПТГ ($rs=-0,50$, $p=0,00002$). При анализе взаимосвязей между длительностью ГД и МПК, значимые отличия выявлены только для МПК лучевой кости ($p=0,040$). Выявлена зависимость между уровнями ПТГ и ОК ($rs=0,683$, $p=0,002$); ПТГ и ЩФ ($rs=0,816$, $p=0,000003$); ПТГ и СТх ($rs=0,576$, $p=0,036$). В нашем исследовании мы не нашли влияния длительности гемодиализа на маркеры костного метаболизма. Поскольку ускорение костного ремоделирования зависит от уровня ПТГ, становится понятным, что наиболее актуальным является профилактика ВГПТ при начальных его проявлениях.

Влияние цинакальцета на почечную остеодистрофию

Неотложной целью терапии ВГПТ является коррекция или предотвращение гиперфосфатемии, контроль уровня ПТГ в пределах целевых значений, нормализация уровня сывороточного кальция [28]. Долгосрочной - предотвращение гиперплазии и гипертрофии клеток ОЩЖ, поддержание нормального костного метаболизма, сокращение сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности [28,29].

Консервативная терапия последних нескольких десятилетий главным образом направлена на нормализацию костного метаболизма и предотвращение внескелетной кальцификации, снижение риска госпитализаций и смертности.

В различных исследованиях показано, что препараты витамина D при ВГПТ эффективно снижают уровень ПТГ [30-32] и улучшают гистологию костной ткани [30, 33]. Несмотря на эффективность терапии витамином D, у большинства пациентов с ХБП 5 стадии выявляется моноклональные изменения и узловая гиперплазия клеток ОЩЖ со снижением количества и качества рецепторов к витамину D и CaSR, что формируют резистентность к активным метаболитам витамина D, приводя к гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии, формируя медикаментозно неуправляемый ВГПТ [34]. Кроме того, препараты витамина D увеличивают кишечную абсорбцию кальция и фосфора, усложняя управление минеральным метаболизмом [35].

После открытия CASR и разработки кальцимиметиков стало возможным управлять ВГПТ без увеличения $[Ca] \times [P]$ произведения [36-38]. В различных исследованиях продемонстрирована эффективность цинакальцета на неотложные цели терапии ВГПТ у пациентов с ХБП 5 стадии в сравнении с плацебо [36-39], даже при наличии гиперплазии и/или гипертрофии клеток ОЩЖ (при объеме ОЩЖ >500 мм³) [40].

Вскоре после регистрации цинакальцета (мимпары) в России, мы также оценили его эффективность и безопасность на показатели фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и минеральной плотности костей у ГД пациентов с ВГПТ, рефрактерных к альфакальцидолу [40]. Когорта пациентов включенных в исследование имела тяжелый ВГПТ, с по-

казаниями к паратиреоидэктомии (ПТЭ). Несмотря на тяжесть ВГПТ наших пациентов (Ме иПТГ 1345 пг/мл, [Ca]x[P] 5,62 ммоль²/л²) и короткий срок наблюдения (6 месяцев) по сравнению с наблюдательными исследованиями ECHO [41] (иПТГ 721 пг/мл, [Ca]x[P] 56,64 мг²/дл²) и RENISSET [42] (иПТГ 941 пг/мл, [Ca]x[P] 4,32 ммоль²/л²) с длительностью наблюдения 12 месяцев, эффективность мимпары в нашем исследовании была сопоставима с продемонстрированными результатами этих исследований. В нашем исследовании прием Мимпары сопровождался снижением уровня иПТГ на 55,7% ($p < 0,01$); скорректированно на альбумин кальция на 13,8% ($p < 0,01$) и [Ca]x[P] произведения на 34,3% ($p < 0,01$), повышением уровня 25(OH)D на 6,72% ($p < 0,01$). У 94,3% выявлено снижение уровня иПТГ на $\geq 30\%$, из них у 74,3% - на $\geq 50\%$ от исходного уровня [40].

В различных исследованиях показано, что кроме неотложных целей терапии, цинакалцет также положительно влияет на долгосрочные цели терапии ВГПТ. В комбинированном анализе данных четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента) Cunningham et al. [43] продемонстрировали связь применения цинакалцета со снижением потребности в ПТЭ на 92%, переломов – на 54%, госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии – на 39% в сравнении с плацебо.

Fujii et al. [44] проанализировали данные 6137 ГД пациентов, получающих цинакалцет в течение как минимум одного года, в сравнении с контрольной группой (12274 пациента) с целью установить наличие либо отсутствие взаимосвязи применения цинакалцета и снижения частоты возникновения переломов шейки бедра. Согласно результатам анализа относительный риск возникновения переломов шейки бедра у пациентов, получающих цинакалцет в течение 1 – 2 лет, составил 0,81 (95% ДИ 0,61–1,07, $p = 0,143$). Анализ подгруппы пациентов с высоким риском возникновения переломов (иПТГ > 180 пг/мл, фосфор > 6 мг/дл или ИМТ < 22), применение цинакалцета в течение 1-2 лет обусловило значительное снижение риска возникновения переломов шейки бедра.

Появились также данные о положительном влиянии цинакалцета на МПК. В исследовании Lien et al. [45] показан достоверный прирост минеральной плотности в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), где наблюдалось снижение МПК. Однако по их данным не было динамики в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии цинакалцетом, что обусловлено влиянием цинакалцета в основном на кортикальную кость.

В нашем исследовании мы также оценили влияние цинакалцета на МПК у ГД пациентов при тяжелом течении ВГПТ [50]. Через 6 месяцев на фоне терапии была выявлена стабилизация показателей по абсолютным значениям во всех отделах скелета ($p > 0,05$): в поясничном отделе позвоночника $+0,07 \pm 0,86\%$, нижней трети лучевой кости $-0,16 \pm 0,99\%$, проксимальном отделе бедренной кости $+1,82 \pm 0,97\%$. При этом выявлен достоверный ($p < 0,05$) прирост в шейке (по T- и Z-критериям) и в целом бедренной кости (по Z-критерию), в поясничном отделе позвоночника (по T-критерию).

Литературные данные свидетельствуют, что цинакалцет эффективно снижает уровень ЩФ и N-телопептида сыворотки по сравнению с контрольной группой [46-48].

В исследовании Tsuruta et al [49] 14 ГД пациентам был рекомендован цинакалцет при ПТГ > 300 пг/мл на фоне стандартной терапии, контрольную группу составили 11 пациентов. Через 1 год на фоне цинакалцета МПК в шейке бедренной кости увеличилась на 7,3%, в группе плацебо – снизилась на 6,2%. Многофакторный регрессионный анализ выявил связь МПК с уровнем ПТГ в группе цинакалцета ($\beta = 7,57$, $p < 0,01$). В группе цинакалцета уровни ЩФ ($R = 0,315$, $p < 0,05$) and КЩФ ($R = 0,682$, $p < 0,01$) отрицательно и достоверно коррелировали с изменениями МПК, в отличие от уровня ПТГ и МПК ($R = 0,011$, $p = 0,72$). Следовательно, в течение года терапия цинакалцетом увеличивает МПК в шейке бедра у ГД пациентов, особенно у пациентов высокими значениями ЩФ и КЩФ.

В нашем исследовании [50] при оценке влияния цинакалцета на маркеры костного метаболизма у ГД пациентов при тяжелом течении ВГПТ, через 6 месяцев терапии выявлено снижение СТх на 23,4% ($p = 0,044$); ОК на 8,1% ($p = 0,209$) относительно их исходного уровня. В отличие от исследования Belozeroff et al. [46], в нашем исследовании наблюдалось повышение уровня ЩФ на 14%, хотя повышение статистически недостоверное ($p = 0,716$).

В литературе имеются лишь ограниченные данные о влиянии цинакалцета на гистологию кости. В двойном слепом, рандомизированном, проспективном, плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект цинакалцета на гистологию костной ткани и маркеры метаболизма у диализных пациентов с ПОД [47]. В исследование включены пациенты с иПТГ ≥ 300 пг/мл, получали цинакалцет или плацебо с параллельным назначением витамина D и/или фосфат-биндеров. Биопсия кости выполнялась исходно и через 1 год лечения. Исследование закончили 32 пациента (19 в группе цинакалцета; 13 - плацебо). Исходно высокий метаболизм был у 27 пациентов (16 - цинакалцет; 11 - плацебо), низкий у 2-х (1 - цинакалцет; 1 - плацебо), нормальный у 3-х (2 - цинакалцет; 1 - плацебо). В группе цинакалцета через 1 год лечения у большинства пациентов наблюдалось улучшение (снижение) параметров ремоделирования кости: частота активации, скорость костеобразования, площадь фиброза и площадь остеоидной ткани. АКБ выявлена у 3-х пациентов, у двух из них уровень иПТГ был < 100 пг/мл в конце исследования. В группе плацебо параметры ремоделирования кости у пациента с АКБ нормализовались, снизились у пяти и увеличились у пяти пациентов. Исходно и в конце исследования средние значения параметров минерализации (время задержки минерализации, толщина остеоидной ткани и площадь остеоидной ткани) были нормальными в обеих группах лечения. Изменения гистоморфометрических параметров, уровня КЩФ и N-телопептида коррелировали с уровнями ПТГ. Таким образом, сделан вывод, что лечение цинакалцетом снижает ПТГ, улучшает гистологию и уменьшает метаболизм кости у большинства пациентов со ВГПТ.

В многоцентровом, описательном несравнительном исследовании BONAFIDE оценивали гистоморфометрические параметры ремоделирования кости у диализных пациентов с ПОД высоким костным обменом во время лечения цинакалцетом с или без сопутствующего назначения препаратов витамина D и/или фосфат-связывающих препаратов [15, 51]. Из 146 пациентов, прошедших биопсию переднего подвздошного гребня во время скрининга, только 110 были включены в 52-недельное исследование на основании подтверждения высокообменной ПОД. В первичный анализ эффективности были включены 77 пациентов, у которых биопсия была проведена исходно и через 12 месяцев. Через 12 месяцев лечения цинакалцетом наблюдалось снижение гормонально-биохимических параметров фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, кальций, фосфор), средней скорости костеобразования (с 963,8 до 475,4 мкм²/мм²/день, $p < 0,0001$). Влияние терапии на биохимические маркеры ремоделирования кости от исходных значений было неустойчивым, но в целом указывало на умеренные благоприятные изменения показателей костеобразования и резорбции. Отмечено увеличение среднего уровня (стандартная ошибка) КЩФ на 7% (13%), снижение ОК на 22% (6%), сывороточного N-телопептида коллагена I типа на 14% (15%), и устойчивой к тартрату кислой фосфатазы на 4% (9%). Также выявлены изменения вторичных гистоморфометрических параметров кости (периметра остеобластов, остеокластов и эрозивной поверхности кости), уменьшение фиброза. Были зафиксированы развития АКБ у двух пациентов (3%), что было связано со снижением ПТГ ниже рекомендуемых значений. Распределение пациентов по гистоморфометрическим показателям исходно и в конце исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов по гистоморфометрическим показателям исходно и в конце исследования

Класс поражения костной ткани	Цинакалцет (N = 77) (кол-во [%])	
	Исходно	Конец исследования
Нормальная гистология кости	0 (0)	20 (26)
Смешанная остеодистрофия	8 (10)	18 (23)
Слабая костная форма ВГПТ	56 (73)	33 (43)
Тяжелая костная форма ВГПТ	13 (17)	3 (4)
Адинамическая болезнь кости	0 (0)	2 (3)
Остеомаляция	0 (0)	1 (1)

По литературным данным ВГПТ ассоциирован с повышением уровня ФРФ-23, который в свою очередь влияет на неблагоприятные исходы у пациентов с терминальной стадией ХБП. Появились единичные исследования влияние цинакалцета на ФРФ-23 и костный метаболизм у пациентов с ВГПТ.

В многоцентровом, открытом исследовании Koizumi et al [52] был исследован эффект цинакалцета на уровень ФРФ-23. В течение лечения не изменялась доза витамина D за исключением случаев, когда

изменение дозы карбоната кальция не нормализовало уровень сывороточного кальция. Выявлено, что цинакалцет снижает ФРФ-23 независимо от эффектов активного витамина D. Мультифакторный регрессионный анализ показал, что снижение ФРФ-23 связано с изменениями уровня сывороточного кальция и фосфора, но не с уровнем ПТГ как через 12, 24 так и 52 недель лечения.

В другом исследовании [53] у 18 ГД пациентов с ВГПТ, также без изменения доз витамина D и фосфат-биндера было оценено влияние цинакалцета на ОК, СТх и ФРФ-23. Через 6 месяцев терапии выявлено снижение уровня ФРФ-23 (с $7,58 \pm 1,7$ до $6,61 \pm 1,7$ пг/мл) ($p < 0,001$), СТх с $3,1 \pm 0,6$ нг/мл до $2,6 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$) и ОК с 91,8 до 70,3 нг/мл ($p < 0,05$). Выявлено, что величина изменения ФРФ-23 достоверно коррелировала с супрессией функции остеобластов, оцененной ΔОК ($r = 0,5$, $p < 0,05$), но не коррелировала с ΔСТх. Данные указывают на вероятность влияния цинакалцета на ФРФ-23 в результате подавления функции остеобластов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные и наши данные свидетельствуют об эффективности цинакалцета в стабилизации фосфорно-кальциевого обмена, о возможности предотвращения прогрессирования уже существующей гиперплазии и/или гипертрофии клеток ОЦЖ, снижении васкуляризации ОЦЖ даже у пациентов с тяжелым течением ВГПТ. У пациентов получавших цинакалцет риск переломов в исследованиях был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

По литературным данным цинакалцет повышает МПК проксимальной части бедренной кости по сравнению с плацебо. Несмотря на короткий период наблюдения (6 месяцев), в нашем исследовании мы получили стабилизацию показателей МПК во всех трех отделах скелета и достоверную положительную динамику в различных отделах по T- и/или Z-критериям.

На фоне терапии цинакалцетом наблюдается снижение маркеров костного обмена, снижение скорости костеобразования, уменьшение фиброза, корректируются гистологические признаки почечной остеодистрофии, кроме того, наблюдается увеличение числа пациентов с нормальной гистологией кости. Появились данные о влиянии цинакалцета на уровень ФРФ-23, однако, механизм снижения остается пока дискутабельным.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что своевременная диагностика и правильное лечение ВГПТ может предотвратить прогрессирующее поражение скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой системы у диализных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. Am J Kidney Dis (1997) 29:496–502
2. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol (2005) 288:F253–F264
3. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P - A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. Kid Int 58:753–61, 2000

4. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V *et al.* High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845–1852
5. Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–991
6. Nemeth EF, Heaton WH, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(2): 627–35
7. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–580
8. Garrett IR, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BC, Brown EM, Hebert SC, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270(21):12919–25
9. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue F, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endoc Rev* 2004; 25:629–72
10. Ferreria M.A. Diagnosis of renal osteodystrophy, when and how to use biochemical markers and non-invasive methods, when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transp.* 2000;15(suppl 5):8-14
11. Hodsmann A.B. // *Perit. Dial. Intern.* 2001. – Vol. 21, suppl. 3. – S. 247–255
12. Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ). *Журнал «Остеопороз и остеопатии».* № 1.2010г, с 21–25
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 1–201
14. Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 2294–2302
15. Spasovski G et al. Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20–23, 2012
16. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2193–2203
17. Shantouf R, Kovesdy CP, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1106–14
18. Park JC, Kovesdy CP, Duong U et al. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 182–192
19. Imori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:345–351.
20. Miller P.D. // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2005. — Vol. 3 (1). — P. 5—12
21. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771–780
22. Gupta R.K., Voss D.M., McHutchison A.G., Hatfield P.J. Osteitis fibrosa cystica (brown tumor) in a patient with renal transplantation: Report of a case with aspiration cytodiagnosis // *Acta Cytol.* 1992. Vol. 36. P. 555–558
23. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K. Et al. Primary hyperparathyroidism: biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *J. Bone,* 1997, № 21, P. 93–97
24. Stehman-Breen C, Sherrard D, Alem A et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 2200–2205
25. Ureña P., Bernard-Poenaru O., Ostertag A., et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 18, Issue 11, p. 2325–2331.* 2003
26. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. и др. Лабораторно – инструментальные характеристики почечной остеодистрофии при тяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза у гемодиализных пациентов. Материалы V российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, Москва 18–20 ноября 2013, стр 121.
27. Егшатын Л.В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Дисс. к.м.н., ФГБУ ЭНЦ, Москва 2012г.
28. Cunningham J. What is the optimal regimen for vitamin D? *Kidney Int* 1999;56(suppl 73):S-59-S-64
29. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* (2000) 35:1226–1237
30. Costa AF, Dos Reis LM, Ribeiro MC, et al: Effects of calcitriol on parathyroid function and on bone remodelling in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 18:743–749, 2003
31. Gallieini M, Brancaccio D, Padoverse P, et al: Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 42:1191–1198, 1992
32. Martin KJ, Gonzalez EA et al: Paricalcitol safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9:1427–1432, 1998
33. Address DL, Norris KC, Coburn JW, et al: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274–279, 1989
34. Young EW, Akiba T, Albert JM, et al: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44:34–38, 2004
35. Walling MW: Intestinal Ca and phosphate transport: Differential responses to vitamin D3 metabolites. *Am J Physiol* 233:E488–494, 1977
36. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516–1525, 2004
37. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al: Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: A randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 16:800–807, 2005
38. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al: The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium-phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63:248–254, 2003
39. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al: The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:575–583, 2003
40. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Цинакаллет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе. «ВРАЧ», № 6.2011, с 66–71.
41. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, et al: Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2852–2859.
42. Bover J., R. Perez, M. Molina, et al, Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109-c121.
43. 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. 1793–1800
44. Fujii N, Hamano T, Taniguchi M, et al. Cinacalcet reduces the incidence of hip fracture in haemodialysis patients with Hyperparathyroidism, hyperphosphatemia or low BMI. presented at ERA-EDTA 2011, Prague, Czech Republic. Abstract Su0011
45. Yeong-Hau H. Lien, Arnold L. Silva and David Whittman. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (2005)
46. Belozeroff V, Goodman WG, Ren L et al. Cinacalcet lowers serum alkaline phosphatase in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 673–679
47. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* (2008) 69:269–278
48. Block GA, Martin KJ, DE Francisco AL, et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516–1525, 2004
49. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, et al. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Feb;17(1):120–6.
50. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Влияние агониста кальций-чувствительного рецептора (Цинакалцета) на метаболизм и минеральную плотность костей у гемодиализных пациентов в сравнении с результатами паратиреоидэктомии при тяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза. Материалы V российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, Москва 18–20 ноября 2013, стр 122.
51. Behets G et al. Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20–23, 2012
52. Koizumi M., Komaba H., Nakanishi S., et al, “Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism,” *Nephrol Dial Transpl.* v. 27, n. 2, p. 784–790, 2012.
53. Hryszko T, Brzosko S, Rydzewska-Rosolowska A, et al. Cinacalcet lowers FGF-23 level together with bone metabolism in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2012 Oct; 44(5):1479–86.