

Л.В.ЕГШАТЯН, Л.Я.РОЖИНСКАЯ, д.м.н., профессор, С.Н.КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор,
ФГУ «Эндокринологический научный центр», Москва

Медикаментозные методы ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

При хронической болезни почек (ХБП) прогрессируют нарушения фосфорно-кальциевого обмена, что обусловлено снижением функции почек в результате уменьшения количества нефронов. Гиперфосфатемия, снижение синтеза активного витамина D вызывают каскад осложнений, включающих снижение всасывания кальция и увеличение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) [1—4]. Выделение фосфора изменяется при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73м², однако сохранные нефроны компенсаторно гиперфункционируют для поддержания нормального уровня фосфора, что может продолжаться до снижения СКФ < 25—40 мл/мин/1,73м². У 8% пациентов с 4 стадией ХБП и у 50% диализных больных наблюдается гиперфосфатемия [5—9]. Это связано с тем, что стандартный гемодиализный клиренс обеспечивает элиминацию лишь 30—50% фосфатов, поступающих с пищей [10]. Со снижением массы функционирующей почечной ткани снижается также ее способность продуцировать кальцитриол, что подтверждено результатами двусторонней нефрэктомии [11]. На уровень кальцитриола также влияют гиперфосфатемия, ингибируя 1-альфа-гидроксилазу [12] и фактор роста фибробластов 23, который, накапливаясь в крови, снижает продукцию кальцитриола [13]. По мере прогрессирования ХБП уровень кальцитриола снижается медленно, но постоянно. В ходе исследований было показано, что недостаточность или дефицит витамина D имеют большинство преддиализных (ХБП 2 ст.) и диализных пациентов [14—17].

ВВЕДЕНИЕ

В результате низкого уровня кальцитриола в крови и его рецепторов (VDR) в околощитовидных железах (ОЩЖ), гипокальциемии и инактивации кальцийчувствительного рецептора происходит экспрессия гена ПТГ и пролиферация клеток ОЩЖ, что со временем приводит к повышению уровня ПТГ, возникновению диффузной, а затем и узловой гиперплазии ОЩЖ и развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ).

У диализных пациентов по сравнению с общей популяцией в 3—4 раза выше частота встречаемости низкой массы кости и переломов. У пациентов с терминальной ХБП выявлена взаимосвязь кардиоваскулярных заболеваний и поражения костей. Двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП представляет сосуществование сердечно-сосудистых факторов риска и костных нарушений.

Таким образом, целью лечения ВГПТ является нормализация минерального метаболизма и предотвращение осложнений. Существуют медикаментозные и хирургические методы лечения.

К нехирургическим методам лечения ВГПТ относятся:

- соблюдение гипофосфатной диеты;
- применение фосфатсвязывающих препаратов;

- применение метаболитов витамина D и их аналогов;
- кальцимитетики.

ГИПОФОСФАТНАЯ ДИЕТА И ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ФОСФАТБИНДЕРЫ)

Уровень гиперфосфатемии можно регулировать с помощью диеты и назначения фосфатбиндеров. Контроль уровня гиперфосфатемии необходим, так как:

- имеет патогенетическое значение в развитии ВГПТ и фиброзного остеоита;
- вместе с кальцием и витамином D способствует формированию и депонированию кристаллов фосфата кальция в мягких тканях, особенно в стенках сосудов, сердечных клапанах и перисуставных областях;
- существует прямая, независимая ассоциация между степенью выраженности гиперфосфатемии и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью у диализных пациентов.

При соблюдении гипофосфатной диеты, в связи с ограничением потребления белка, наблюдается недостаточное потребление калорий, гипоальбуминемия связана с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. В связи с этим становится актуальным применение фосфатбиндеров.

Фосфатбиндеры бывают нескольких видов:

- содержащие алюминий;
- на основе кальция (карбонат, глюконат или ацетат кальция);
- не содержащие кальций (севеламер гидрохлорид или карбонат лантана).

Препараты, содержащие алюминий. Эффективными фосфатбиндерами являются препараты, содержащие алюминий, однако существует опасность развития алюминиевой интоксикации с микроцитарной анемией, остеомалацией и поражением центральной нервной системы. В связи с этим вопрос о назначении данных препаратов остается спорным. В настоящее время их назначают короткими курсами для коррекции уровня фосфора.

Препараты на основе кальция. Фосфатбиндеры на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и ПТТ, но при этом увеличивается риск гиперкальциемии и кальцифилаксии, так как 20–30% принятого кальция поступает в кровоток.

Самыми популярными из фосфатбиндеров, содержащих соли кальция, являются карбонат и ацетат кальция. Терапия карбонатом кальция в больших дозах (5,5–6,0 г/сут) связана с гиперкальциемией у 20% пациентов. При сравнении ацетата кальция с карбонатом кальция гиперкальциемия встречается реже. Обнаружена прямая связь между дозой назначенного карбоната кальция и ригидностью артериальной стенки, связанной с наличием в ней кальция. В связи с потенциальным риском сердечно-сосудистой кальцификации рекомендуется применение 1–2 г элементного кальция в день. При назначении препаратов витамина D увеличивается риск возникновения внескелетных кальцификаций.

Goodman и др. показали, что молодые диализные пациенты с кальцификацией коронарных артерий, доказанной по КТ, употребляли в два раза больше

кальцийсодержащих фосфатбиндеров, чем пациенты без депозитов кальция.

Необходимо избегать назначения цитрата кальция пациентам с уремией, особенно в случае применения препаратов, содержащих алюминий. Вследствие того, что цитрат кальция способствует абсорбции алюминия через кишечник,

может развиваться алюминиевая интоксикация.

Препараты, не содержащие кальций и алюминий. С учетом всех осложнений, возникающих при применении фосфатбиндеров, содержащих кальций и алюминий, были созданы препараты, не абсорбирующие кальций и не содержащие алюми-

ний, — севеламер и карбонат лантана. Биндеры, не содержащие кальций, эффективно понижают уровень фосфора сыворотки, на определенное время могут остановить увеличение уровня ПТТ и прямо не влияют на уровень ПТТ.

Севеламер хорошо переносится пациентами, значительно замедляет прогрессию сосудистой кальцификации, однако, по сравнению с биндерами, содержащими кальций, при длительном лечении хуже снижает уровень фосфора у гемодиализных пациентов. Для усиления подавления уровня ПТТ препарат может эффективно использоваться в комбинации с препаратами кальция и витамина D. Благоприятное плеiotропное действие на липидный профиль (уменьшает уровень общего холестерина, ЛПНП, не влияет на уровень ЛПВП) может уменьшить сердечно-сосудистый риск, связанный с дислипидемией. Однако при приеме севеламера увеличивается риск развития метаболического ацидоза в связи с уменьшением бикарбоната сыворотки. Платцебо-контролируемое исследование (продолжительность 17 месяцев), проведенное Collins и др. у гемодиализных пациентов, показало, что у пациентов, принимающих севеламер, риск госпитализации был ниже, чем у пациентов группы контроля.

Chertow и др. в ходе 4-летнего исследования пришли к выводу, что применение севеламера оказывает больший эффект при назначении препарата на начальных стадиях заболевания при незначительной гиперфосфатемии.

Еще одним фосфатбиндером, не содержащим кальций и алюминий, является карбонат лантана. Исследования на животных не подтвердили наличие прямого отрицательного эффекта больших доз карбоната лантана на кость, однако был продемонстрирован эффект накопления препарата. Данные лечения карбонатом лантана в течение 3 лет показали хороший результат без увеличения частоты возникновения неблагоприятных событий (Webster I, Gill M.).

57% пациентов, принимающих монотерапию фосфатбиндерами, при переходе на лантан имеют статистически большее уменьшение уровня фосфата, что показали Hutchison A. и др. При этом был выше процент пациентов с целевым уровнем фосфата, в соответствии с Американскими клиническими рекомендациями по лечению ХБП (K/DOQI 2003 г.), чем при приеме других фосфатбиндеров. При переходе на монотерапию лантаном 41% пациентов, принимающих мультитерапию для адекватного контроля фосфата, имели статистически недостоверное снижение уровня фосфата. При применении 1000 мг лантана с каждым приемом пищи (начальная доза 1500 мг в день) большинство пациентов достигли целевых рекомендаций K/DOQI.

■ Хронический вторичный гиперпаратиреоз клинически проявляется в основном двумя патологическими состояниями — почечной остеодистрофией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Hutchison A., Pratt R.D. оценена долгосрочная безопасность, переносимость и эффективность карбоната лантана. В анализ были включены 93 пациента из Европы и США, в результате через 6 лет лечения была выявлена хорошая переносимость и адекватный контроль уровня фосфата. У 26% пациентов наблюдались побочные эффекты в виде диспепсических явлений.

МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

- Эргокальциферол;
- кальцитриол;
- аналоги витамина D.

Терапию метаболитами витамина D необходимо начинать, когда концентрации кальция и фосфата сыворотки находятся в пределах нормального диапазона, но наблюдается повышение уровня ПТГ. Было предположено, что в результате восполнения дефицита витамина D и ассоциированной с этим положительной динамики в структуре и деятельности сердца и замедлении развития атеросклероза происходит снижение смертности, связанное с применением препаратов витамина D. Canella и др. показали, что у уремических пациентов накопление $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в ОЩЖ уменьшается после лечения метаболитами витамина D, однако происходит это за счет уменьшения активности клеток или же объема ОЩЖ остается вопросом для дискуссии.

Активные метаболиты витамина D можно применять ограниченно, так как:

- повышается уровень кальция и фосфора за счет кишечной абсорбции;
- сверхподавление уровня ПТГ повышает риск возникновения адинамической костной болезни и, соответственно, внескелетной кальцификации;
- у 30% пациентов развивается резистентность к метаболитам витамина D;
- препараты витамина D могут отрицательно влиять на эластогенез артериальной стенки.

По данным Johnson C.A. и др., гиперфосфатемия наблюдается почти у 34% пациентов, получающих лечение активными метаболитами D.

Эргокальциферол. Терапия эргокальциферолом должна быть начата при повышении уровня ПТГ на любой стадии ХБП, если уровень $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл}$. Если уровень $25(\text{OH})\text{D}$ нормальный или по-

вышенный, лечение начинают с назначения активных метаболитов витамина D.

Однако в исследованиях Hudson J.Q. и др. эффективность применения эргокальциферола в ингибировании уровня ПТГ не выявлена.

В проспективном исследовании участвовали 64 гемодиализных пациента (у 95% обнаружен дефицит кальцидиола). Они в течение 9 месяцев получали 20000МЕ холекальциферола в месяц. У 57% пациентов были достигнуты рекомендованные уровни $\text{K/DOQI} (>75 \text{ нмоль/л})$. После проведения курса лечения увеличился уровень кальция, не произошло значимых изменений содержания фосфора, производства СахР и ПТГ.

Кальцитриол, альфакальцидол. Препараты кальцитриол и альфакальцидол предназначены для приема

внутри и инъекций. Для использования на 3–5 стадиях ХБП (включая диализ) одобрено применение пероральных форм. Пациентам на гемодиализе препараты назначают внутривенно. Кальцитриол одобрен для применения у детей на диализе.

У кальцитриола из-за близости к кишечным VDR самая большая способность увеличивать концентрацию кальция и фосфора по сравнению с другими препаратами витамина D, что чревато висцеральной и сосудистой кальцификацией.

У пациентов с ХБП нагрузка

кальцием связана с потерей костной массы. Этим обусловлены ограничения показаний к применению. В исследовании Jono S. и др. было показано, что кальцитриол, в зависимости от дозы, вызывает генные изменения, совместимые с переходом гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки. Эти изменения приводят к костеподобной минерализации сосудистого эндотелия. В связи с тем, что у пациентов с ХБП 5 стадии ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, то при назначении высоких доз увеличивается потенциал сосудистой кальцификации.

Лечение альфакальцидолом и кальцитриолом, предотвращая гиперплазию ОЩЖ у пациентов с ХБП, показало хороший результат в коррекции дефицита кальция при ВПТТ и в ингибировании синтеза и секреции ПТГ. В настоящее время предметом для дискуссии является способность этих препаратов индуцировать апоптоз клеток ОЩЖ. В ряде исследований было показано, что при применении больших доз кальцитриола как у уремических

крыс, так и при длительной внутривенной терапии кальцитриолом пациентов с ХБП не был подтвержден апоптоз, не было уменьшения объема ОЩЖ. В то же время Fukagawa M. и др. показали, что пероральная пульстерапия кальцитриолом диализных пациентов через 12 недель вызвала 40%-ное сокращение объема ОЩЖ (значительное уменьшение объема происходило в течение первых 4 недель терапии). Внутривенная терапия кальцитриолом поддерживает экспрессию кальцийчувствительного рецептора, *in vitro* было показано, что терапия кальцитриолом ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз клеток ОЩЖ, пиковые уровни 1,25(ОН)₂D₃ лучше предотвращают увеличение ОЩЖ.

Назначение интермиттирующего курса кальцитриола (дважды в неделю) в течение 12 недель по сравнению с непрерывным (ежедневным) диализным пациентам показал, что целевых значений ПТГ без гиперкальциемии и гиперфосфатемии достигли 52,4% пациентов интермиттирующей группы и 75,0% непрерывной группы.

Vacchini и др. сравнили «пероральную» и внутривенную терапию кальцитриолом. В ходе исследований было показано, что интермиттирующая терапия кальцитриолом, независимо от вида введения, эффективнее подавляет ПТГ при мягкой форме гиперпаратиреоза. В группе пероральной пульстерапии уровень гиперкальциемических кризисов составил 24%, а в группе внутривенной терапии — 14%, несмотря на низкий уровень кальция в диализате.

Во многих исследованиях было показано, что внутривенная терапия витамином D уменьшила связанный с ВППТ фиброзный остейт. Однако пока остается непонятным, какой из двух факторов: прямое воздействие витамина D или уменьшение уровня ПТГ, вовлечен в механизм действия. В ходе сравнения было выявлено, что у пациентов, ежедневно принимающих кальцитриол внутрь, снижались маркеры, резорбции, формирования, а при внутривенной терапии маркеры формирования не снижались, несмотря на снижение уровня ПТГ. В работах *in vitro* показано, что витамин D непосредственно увеличивал уровень щелочной фосфатазы.

Восстановлению МПК и улучшению течения ХБП способствует регулирование витамином D синтеза цитокинов. Известными факторами риска ХБП являются повышенный уровень ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, которые подавляются при применении кальцитриола у диализных пациентов. Ухудшение течения атеросклероза и потеря МПК обусловлена дефицитом витамина D, связанного с низким уровнем ИЛ-10. Терапия кальцитриолом стимулирует синтез ИЛ-10 в Т-лимфоцитах и предотвращает развитие и прогрессию атеросклероза. Де-

тальное понимание взаимодействия кальцитриола с рецептором привело к развитию трех поколений аналогов витамина D, ингибирующих уровень ПТГ с меньшим количеством побочных эффектов со стороны минерального обмена. Это обусловлено меньшей близостью к кишечным рецепторам и, соответственно, менее выраженной гиперкальциемией.

Были проведены экспериментальные и клинические исследования новых аналогов витамина D, целью которых являлось подавить ПТГ, не затрагивая кальциемию и фосфатемию. Однако ни один из новых аналогов полностью не потерял способность увеличивать уровень кальция или фосфата, но и не превосходили кальцитриол или альфакальцитидол. В исследовании Shiizaki и др. показана существенная индукция апоптоза инъекциями максикальцитола непосредственно в ОЩЖ уремических крыс.

Доксеркальциферол. Доксеркальциферол является аналогом прогормона второго поколения, биологически активизируется в печени до 1,25-дигидроксивитамина D₂. Препарат одобрен для применения внутрь у преддиализных пациентов, внутрь и внутривенно — у диализных. В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 55 преддиализных пациентов было показано, что у 74% пациентов снижается уровень ПТГ на 30% и более, из них у 56% — до рекомендуемых значений K/DOQI. Maung и др., оценивая применение доксеркальциферола у диализных пациентов в открытом исследовании, показали, что при назначении доксеркальциферола 95% пациентов (94% — внутривенно и 95% — внутрь) ПТГ снижался более чем на 30%, а у 77% были достигнуты рекомендации K/DOQI.

Хотя доксеркальциферол обладает меньшим кальциемическим и фосфатемическими свойствами, чем кальцитриол, в ходе предклинических исследований был показан данный потенциал. Несмотря на клинически значимое подавление ПТГ, Tan A.U. и др. отметили, что терапия доксеркальциферолом в течение 100 недель в 13 раз повышает уровень минералов у 50% пациентов с терминальной ХБП. В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 83% пациентов достигли целевых значений для ПТГ, но с умеренной гиперкальциемией и гиперфосфатемией.

Парикальцитол. Парикальцитол является аналогом витамина D третьего поколения. Он, так же как доксеркальциферол, одобрен для применения внутрь у преддиализных пациентов, внутрь и внутривенно у диализных. Парикальцитол, как единственный аналог витамина D, одобрен для лечения

ВГПТ в педиатрии. Парикальцитол оказывает биологическое действие путем взаимодействия с рецепторами витамина D, что приводит к селективной активации ответа, ингибируя секрецию ПТГ, не повышая риск развития гиперкальциемии. Меньший кальциемический и фосфатемический потенциал парикальцитола против кальцитриола и доксеркальциферола обусловлен различиями в кишечной абсорбции.

В ходе рандомизированного, двойного слепого исследования додиализных и диализных пациентов была продемонстрирована клиническая эффективность парикальцитола: снижение уровня ПТГ на 30% у 91% пациентов и на >30% у 68% пациентов соответственно [18, 19].

Результаты открытого 13-месячного исследования показали, что при назначении парикальцитола клинически значимое снижение уровня ПТГ на 60% было достигнуто в течение 5 месяцев [144]. Эффективность парикальцитола в открытом исследовании была показана у пациентов с гиперфосфатемией: среди 35 гиперфосфатемических пациентов (средний уровень фосфата 8,0 мг/дл) фосфат снизился в среднем на $0,57 \pm 0,52$ мг/дл. Основываясь на этих результатах, было выполнено плацебо-контролируемое исследование у детей (5—19 лет) с ВГПТ, в ходе которого было зафиксировано снижение уровня ПТГ без повышения уровня кальция и фосфата [20].

В 2-летнем ретроспективном исследовании Kalantar-Zadeh и др. показали, что пациенты на диализе, получающие терапию парикальцитолом, по достижении определенного возраста имели 40%-ное преимущество выживания. Tentori и др. изучили статистические данные по смертности за 5-летний период (1999—2004 гг.) 15069 диализных пациентов (из них 44,5% составляли афроамериканцы) и показали, что уровень смертности был одинаков для доксеркальциферола и для парикальцитола и составил $13,6 \pm 17,1$ и $13,6 \pm 16,9$ соответственно.

КАЛЬЦИМИМЕТИКИ

После открытия роли кальцийчувствительного рецептора, который является первичным регулятором синтеза и секреции ПТГ, за счет модуляции деятельности рецептора появилась возможность создать новый класс препаратов для лечения ВГПТ. В последнее время для лечения ВГПТ стали применять аллостерические модуляторы CaR (названные кальцимиметиками II типа). Связываясь с трансмембранной частью рецептора, кальцимиметики II типа вызывают структурное изменение в CaR, при этом снижая порог для кальция. Таким образом, они подавляют секрецию ПТГ, приводя уровень кальция в норму [21].

При первичном и вторичном гиперпаратиреозе эффективно снижает уровень иПТГ назначение цинакальцета. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом, при среднем исходном уровне 120 нг/л, ПТГ снижается на 8%, а у пациентов с ВГПТ, при среднем исходном уровне 643 нг/л, на 43%. Терапию кальцимиметиками необходимо начинать при уровне ПТГ > 300 пг/мл и при уровне ПТГ 150—300 пг/мл с плохо корректируемой гиперкальциемией и гиперфосфатемией, так как они коррелируют с гиперплазией и узловым преобразованием ОЩЖ. При лечении цинакальцетом степень сокращения ПТГ может отразить степень гиперплазии и узлового преобразования ОЩЖ, которая менее сокращается при формировании аденомы ОЩЖ. Кальцимиметики, в отличие от витамина D, одновременно уменьшают ПТГ и уровень внеклеточного кальция.

Цинакальцет эффективно понижает уровень ПТГ и поддерживает в пределах рекомендуемых KDOQITM у большинства пациентов, а также значительно уменьшает содержание фосфора, СахР. Например, в исследовании Colloton M. и др. было показано, что назначение цинакальцета крысам останавливало прогрессию гиперплазии ОЩЖ, что, видимо, было обусловлено передачей сигналов с помощью CaR. В исследовании Cunningham J. и др. было показано, что через 4 года терапии цинакальцетом 65% и 60% пациентов достигли целей K/DOQITM для иПТГ и СахР соответственно.

В результате рандомизированного исследования, проведенного Block и др., показано 43%-ное сокращение уровня ПТГ в течение 26 недель, а Lindberg и др. в своем исследовании показали 26%-ное сокращение ПТГ, 4,7% — кальция и 11% — СахР на 11,9% после приема цинакальцета в течение 18 недель. Эти результаты были подтверждены в ходе мультицентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования Lindberg J.S. и др., проходившего в течение 26 недель, в котором у 65% пациентов было снижение уровня ПТГ > 30% от исходного уровня по сравнению с 13% в группе контроля; ПТГ был ≤ 300 пг/мл у 46% пациентов, получающих терапию по сравнению с 9% из группы контроля. В другом мультицентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании Quarles L.D. и др. показано снижение уровня ПТГ на 60% от исходного со снижением уровня кальция на 4,6%. Уровень фосфора был сопоставим между группами пациентов, принимавшими цинакальцет и плацебо. Побочные эффекты — тошнота (31%) и рвота (27%) наблюдались в основном у пациентов с уровнем кальция ниже 8,4 мг/дл. Эти побочные эффекты и эпизоды гипокальциемии могут ограничить применение препарата.

Maetzel и др. проанализировали рентабельность применения цинакальцета в течение 1 года. В ана-

лиз были включены 1184 пациента. На фоне лечения уменьшилось количество переломов (RR 0,46), сердечно-сосудистых осложнений (RR 0,61), частота ПТЭ (RR 0,07) и смертность (RR 0,81). Клинически важен тот факт, что пациенты, получающие цинакальцет, значительно реже ($P=0,009$) подвергались паратиреоидэктомии, имели значительно меньше переломов ($P=0,04$) и меньше госпитализировались по поводу сердечно-сосудистых осложнений ($P=0,005$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с ВПТТ является сложной клинической задачей. Поэтому лишь своевременное проведение диагностики и назначение правильного лечения может предотвратить прогрессирующее поражение скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем.



ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Slatopolsky E., Finch J., Denda M., et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* (1996) 97: 2534–2540.
3. 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.
4. 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.
5. Fouque D., Laville M., Boissel J.P. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 2:CD001892.
6. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16: 520–528.
7. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* (2004) 15: 2208–2218.
8. 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) 67: 1179–1187.
9. Noordzij M., Korevaar J.C., Boeschoten E.W., Dekker F.W., Bos W.J., Krediet R.T. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2005) 46: 925–932.
10. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен. *Нефрология под ред. И.Е. Тареевой. М. 2000: 62–75.*
11. Gray R.W., Weber H.P., Dominguez J.H., Lemann J. Jr. The metabolism of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in normal and anephric humans. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 1045–1056, 1974.
12. Perwad F., Azam N., Zhang M.Y., Yamashita T., Tenenhouse H.S., Portale A.A. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 146: 5358–5364, 2005.
13. Fukagawa M., Kazama J.J. With or without the kidney: The role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1295–1298, 2005.
14. Malluche H.H., Mawad H., Koszewski N.J. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 62:367–374, 2002.
15. Reichel H., Deibert B., Schmidt-Gayk H., Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(3): 162–69.
16. Rickers H., Christiansen C., Christensen P., Christensen M., Rodbro P. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Nephron*. 1985;39(3): 267–71.
17. Gonzalez E.A., Sachdeva A., Oliver D.A., Martin K.J. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. 2004; 24(5): 503–10.
18. Naveh-Many T., Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest* (1990) 86: 1313–1319.
19. Naveh-Many T., Rahamimov R., Livni N., Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* (1995) 96: 1786–1793.
20. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443.
21. Nemeth E.F., Heaton W.H., Miller M., et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(2): 627–35.