

© Л.В. Егшатын, 2020
УДК 616.61-036.12-073.27 : 616.447]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

*Л.В. Егшатын**

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В КОМБИНАЦИИ С ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ ПРИ ВТОРИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Статья посвящена проблеме лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. В основе патогенеза ВГПТ лежит дефицит витамина D и ассоциированный с ним запуск каскада осложнений минерального обмена, что в последующем приводит к значимым изменениям морфологии и плотности костной ткани, также к сердечно-сосудистым осложнениям. По основным клиническим рекомендациям цели лечения ВГПТ у пациентов с ХБП направлены на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности околощитовидных желез с помощью модуляции рецепторов к витамину D и кальций-чувствительных рецепторов. Поддержание уровня паратиреоидного гормона в пределах целевых значений улучшает качество жизни пациентов, снижает частоту развития сердечно-сосудистых и костных осложнений. В статье представлен результат собственного клинического наблюдения по коррекции альфакальцидол-резистентного ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией у пациента на программном гемодиализе с помощью комбинированной терапии кальцимиметиком – цинакальцетом, колекальциферолом и селективным активатором рецепторов витамина D – парикальцитолом. На примере клинического случая продемонстрирована компенсация ВГПТ, улучшение состояния измененных околощитовидных желез, костной ткани без риска развития гипо-, гиперкальциемии и гиперфосфатемии на фоне длительного лечения.

Ключевые слова: околощитовидная железа, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, парикальцитол, цинакальцет, гемодиализ

*L.V. Egshatyan**

TREATMENT SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN A PATIENT RECEIVING HEMODIALYSIS WITH COMBINATION THERAPY – PARICALCITOL AND CINACALCET

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation; Clinical Scientific Center. A.S. Loginova, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is devoted to the problem of treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) on renal replacement therapy with programmed hemodialysis. The pathogenesis of VHPT is based on vitamin D deficiency and the associated launch of a cascade of complications of mineral metabolism, which subsequently leads to significant changes in the morphology and density of bone tissue, as well as cardiovascular complications. According to the main clinical guidelines, the goals of treating IHPT in patients with CKD are aimed at preventing the progression of the disease and suppressing the activity of the parathyroid glands by modulating vitamin D receptors and calcium-sensitive receptors. Maintaining the level of parathyroid hormone within the target values improves the quality of life of patients, reduces the incidence of cardiovascular and bone complications. The article presents the result of our own clinical observation on the correction of alfacalcidol-resistant IHPT with hypercalcemia and hyperphosphatemia in a patient on programmed hemodialysis using a combination therapy with a calcimimetic – cinacalcet, colecalciferol and a selective activator of vitamin D receptors – paricalcitol. On the example of a clinical case, the compensation of IHPT, an improvement in the condition of the altered parathyroid glands, bone tissue without the risk of developing hypo-, hypercalcemia and hyperphosphatemia during long-term treatment was demonstrated.

Keywords: parathyroid gland, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, paricalcitol, cinacalcet, hemodialysis

Контактная информация:

*Егшатын Л.В. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. Тел.: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Corresponding author:

*L.V. Egshatyan. 117036, Russian Federation, Moscow, 11 Dm.Ulyanova st. Endocrinology Research Centre. Phone: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Для цитирования: Егшатын Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. *Нефрология* 2020;24(6):100-106. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

For citation: Egshatyan L.V. Treatment secondary hyperparathyroidism in a patient receiving hemodialysis with combination therapy – paricalcitol and cinacalcet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):100-106 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D не только у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), но и в общей популяции носит характер пандемии. Его дефицит чаще всего является результатом недостаточной инсоляции (стремление избегать солнечного света, использование солнцезащитных кремов, загрязненность воздуха озоном и диоксидом азота, гиперпигментация кожи и т.д.) и неадекватного потребления продуктов, содержащих витамин D [1, 2]. У пациентов с ХБП появляются дополнительные факторы, влияющие на снижение концентрации витамина D, – повышение фактора фибробластов 23, снижение активности 1-альфа гидроксилазы, потеря витамина D связывающего протеина при протеинурии, нарушение тубулярной реабсорбции витамина D в результате снижения мегалина почек, низкая физическая активность и т.д. [3, 4]. Следовательно, целесообразно ввести в рекомендации мониторинг уровня 25(ОН)D уже на ранних стадиях ХБП и при недостаточности или дефиците проводить его коррекцию [5]. При развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и отсутствии положительного эффекта от терапии колекальциферолом необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами витамина D или его аналогами [5]. Многолетний опыт применения препаратов витамина D показал достаточно хороший результат в лечении ВГПТ, увеличении количества и чувствительности витамин D-рецепторов (VDR) и кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), уменьшении гипертрофии и гиперплазии клеток околощитовидных желез (ОЩЖ), улучшении микроархитектоники костей и уменьшении количества переломов, и так далее [6, 7]. Классическая биологическая роль витамина D заключается в регулировании процессов фосфорно-кальциевого обмена, влияя на витамин D-индуцированную абсорбцию в кишечнике (кальция от 10–15 до 30–40 % и фосфора от 60 до 80 %) [8] и активную реабсорбцию в почках [9]. Данная активность витамина D в отношении развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии часто ограничивает применение неселективных активаторов VDR из-за высокого риска кальцификации сосудов, клапанов сердца и смертности [10]. Синтези-

рованный в 1985 г. парикальцитол, по сравнению с неселективными препаратами витамина D, хорошо снижает синтез ПТГ, в меньшей степени влияя на абсорбцию кальция за счет сниженной афинности к VDR кишечника [11].

Значительный прогресс современной медицины, в частности успехи в развитии экстракорпорального очищения крови, находят отражение в неуклонном росте количества пациентов с терминальной стадией ХБП и увеличении продолжительности их жизни. Улучшение качества диализа ставит вопрос о строгом контроле, профилактике и лечении нарушений минерального, гормонального и костного обмена у пациентов с ХБП. Некомпенсированный на начальных этапах ВГПТ способствует развитию и прогрессированию минеральных и костных нарушений, снижая качество жизни пациентов.

Существуют различные терапевтические стратегии для коррекции ВГПТ у пациентов на гемодиализе – диетотерапия, применение фосфат-снижающих препаратов, активаторов рецепторов витамина D (ВДРА), кальцимиметиков, также проведение паратиреоидэктомии. В настоящее время самым популярным вмешательством является назначение ВДРА или кальцимиметиков. Применение кальцимиметиков не только снижает уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), но сывороточного кальция и фосфора у пациентов с неконтролируемым ВГПТ. Согласно клиническим рекомендациям KDIGO от 2017 года (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, Всемирные инициативы по улучшению результатов лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек) для снижения уровня ПТГ у пациентов на диализе возможно не только отдельное применение вышеуказанных препаратов, но и их различные комбинации (уровень доказательности 2B) [12]. Назначение в комбинации ВДРА и кальцимиметика представляется перспективным направлением из-за их противоположного влияния на сывороточный кальций и различный механизм действия. Однако в литературе ограничено количество данных о комбинированном применении данной терапии [13].

В статье представлен результат собственного наблюдения и комплексного подхода к лечению ВГПТ с помощью комбинированной терапии у пациента с хронической болезнью почек (5 стадия,

заместительная почечная терапия программным гемодиализом).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В июне 2018 г. обратился на консультацию пациент Н., 1962 г.р., с ВГПТ на фоне ХБП 5 стадии, находящийся на ЗПТ программным гемодиализом (ПГД).

На момент обращения пациент жаловался на общую слабость, кожный зуд, боли в костях и суставах. Из анамнеза известно, что впервые в 2005 г. диагностировано повышение уровня креатинина в крови (скорость клубочковой фильтрации 42 мл/мин/1,73 м²). За консультацией к нефрологу обратился только в 2010 г. после ухудшения состояния. По данным обследования была диагностирована 5 стадия ХБП и в этом же году начата ЗПТ ПГД. Повышение уровня ПТГ до 1875 пг/мл впервые выявлено в 2015 г. С этого времени нерегулярно получал неселективный ВДРА (альфакальцидол 4,5 мкг/нед). На фоне терапии в январе 2017 г. при положительном ответе со стороны ОЩЖ (ПТГ 1146 пг/мл), была выявлена гиперкальциемия (2,93 ммоль/л) и гиперфосфатемия (2,1 ммоль/л). В связи с чем недельная доза альфакальцидола была уменьшена до 3 мкг, в результате чего при контрольном анализе в апреле 2017 г. отмечено повышение ПТГ до 1578 пг/мл, при этом, сохранение гиперкальциемии (2,79 ммоль/л) и гиперфосфатемии (1,94 ммоль/л). Отсутствие нормализации показателей кальция и фосфора стало причиной дальнейшего уменьшения альфакальцидола до 0,75 мкг/нед и обращения пациента за консультацией. При обращении проведены лабораторно-инструментальные исследования (таблица).

Учитывая наличие альфакальцидол-резистентного ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ОЩЖ для решения вопроса о необходимости проведения паратиреоидэктомии. По данным УЗИ выявлены признаки гиперплазии 4-х ОЩЖ:

правая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,9х0,6х0,5 см;

правая нижняя: гипозоженное образование, р. 0,5х0,4х0,3 см;

левая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,8х0,6х0,4 см;

левая нижняя: гипозоженное образование, р. 0,6х0,3х0,4 см.

Поскольку объем (<0,5 см³) и диаметр ОЩЖ (<1 см) не указывали на наличие узловой формы гиперплазии ОЩЖ, было принято решение вести пациента консервативно. При наличии у пациента ВГПТ

с гиперкальциемией и гиперфосфатемией CaSR представляет собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий на заболевание. В связи с чем был рекомендован прием препарата, способствующего активации CaSR, – кальцимиметик (цинакальцет) в начальной дозе 60 мг в день с отменой альфакальцидола. У пациентов с патологией почек, начиная с ХБП С3а и признаками минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза, согласно рекомендациям KDIGO (2017 г.), необходимо исследовать минеральную плотность костной ткани (МПК) для оценки риска переломов и решения вопроса о целесообразности проведения лечения (2Б) [5]. У нашего пациента по данным рентгеновской абсорбционной денситометрии (по Т-критерию) диагностировано снижение МПК во всех отделах: в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до –2,6 SD; в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) до –2,5 SD; в шейке бедренной кости (neck) до –2,7 SD, в лучевой кости (Rad 33 %) до –2,9 SD. Поскольку высокий уровень ПТГ является причиной повышения процессов костного ремоделирования и максимальное снижение МПК выявлено в лучевой кости, что патогномонично для всех форм гиперпаратиреоза, принято решение, в первую очередь, корректировать фосфорно-кальцевый обмен без дополнительного назначения антирезорбтивных препаратов.

На фоне терапии цинакальцетом 60 мг в день была выявлена положительная динамика в уровне ПТГ, кальция и фосфора крови, но без нормализации показателей, в связи с чем в течение 3-х мес доза препарата была постепенно увеличена до 120 мг под контролем показателей фосфорно-кальцевого обмена (см. таблицу). Через 2 мес ведения после нормализации сывороточного кальция и фосфора для коррекции дефицита витамина D был рекомендован прием колекальциферола в лечебной дозе (50000 МЕ/нед). Согласно рекомендациям KDIGO (2017 г.) дефицит и недостаточность витамина D у пациентов с ХБП С3а–5 необходимо корректировать как в общей популяции (2С) [5], поскольку дефицит витамина D ассоциирован с ухудшением исходов при гемодиализе [14].

Таким образом, на фоне приема цинакальцета 120 мг в день отмечено снижение ПТГ с 1807 до 864 пг/мл, сывороточного кальция – с 2,72 до 2,2 ммоль/л (см. таблицу). При низконормальном уровне кальция крови и сохранении ВГПТ является возможность повлиять на экспрессию гена VDR и активацию витамин D-чувствительных рецепторов в главных клетках ОЩЖ. Поскольку возможности колекальциферола в компенсации ВГПТ

Таблица / Table

Результаты лабораторного исследования исходно и в динамике на фоне лечения
Results of laboratory research at baseline and in dynamics during treatment

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 4 мес	Через 6 мес	Через 8 мес	Через 12 мес	Через 18 мес	Норма лаборатории
Принимаемый препарат	Альфа-кальцидол 0,75 мкг/нед	Цинакальцет 60 мг/сут	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 15 000 МЕ/нед, Парикальцитол 20 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 15 000 МЕ/нед, Парикальцитол 20 мкг/нед	Цинакальцет 90 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	
Кальций общий, ммоль/л	2,78	2,51	2,2	2,23	2,3	2,32	2,3	2,31	2,15–2,55
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,78	2,51	2,2	2,23	2,3	2,33	2,3	2,31	
Фосфор, ммоль/л	1,89	1,62	1,2	1,3	1,36	1,4	1,21	1,3	0,74–1,52
Альбумин, г/л	42	43	41	40,5	42,2	39,4	41	43,1	35–50
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	703,0	–	357	–	283	–	242	205	50–150
ПТГ, пг/мл	1807	1537	840	419	353	268	224	287	150–300 (KDOQI)
25(OH)D, нг/мл	<4	–	–	21	48	41	37	42	30–100

длительного и тяжелого течения ограничены, к терапии был добавлен селективный агонист VDR – парикальцитол в силу выраженного эффекта на синтез ПТГ и минимального влияния на фосфорно-кальциевый обмен. Согласно инструкции препарата, начальная недельная доза составила 15 мкг ($842 \text{ (пг/мл)}/60=14,03 \text{ (мкг)}$). Через 1 месяц после подключения парикальцитол к терапии цинакальцетом и колекальциферолом (4-й месяц лечения, см. таблицу) отмечено снижение концентрации ПТГ на 50,12% без развития гипо- или гиперкальциемии, в связи с чем дальнейшая титрация препаратов была остановлена. Через 3 месяца комбинированной терапии (6-й месяц лечения, табл. 1) отмечено достижение оптимального значения 25(OH)D, снижение ПТГ еще на 15,8% (до 353 пг/мл). Компенсация ВГПТ была достигнута через 8 месяцев и сохранялась до 12 месяцев ведения на фоне цинакальцета 120 мг в день, колекальциферола 15 000 МЕ и парикальцитол 20 мкг в неделю (см. таблицу). Через год комплексного ведения пациента отмечено не только улучшение лабораторных, но и инструментальных показателей минерально-костных нарушений при ХБП: при УЗИ выявлена значительная положительная динамика, уменьшение в размерах двух и отсутствие визуализации правой и левой нижних ОЦЖ:

правая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,6х0,4х0,4 см;

левая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,5х0,3х0,3 см;

правая нижняя и левая нижняя: не визуализируются.

По результатам контрольной денситометрии положительная динамика выявлена во всех отделах: в L1–L4 – до +1,4%, в Total hip – до +1,3%, в neck – до +1,6%, в Rad – 33% до +2,7%.

В динамике через 12 месяцев лечения после достижения и сохранения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена уменьшена доза цинакальцета до 90 мг в день без отрицательной динамики, а через 15 месяцев – парикальцитол до 15 мкг в неделю и увеличена доза колекальциферола до лечебной. Лабораторные показатели через 18 месяцев (см. таблицу) указывают на стабильность состояния, что, скорее всего, связано с улучшением качества и чувствительности CaSR и VDR в результате уменьшения гиперплазии и восстановления баланса между пролиферацией и апоптозом клеток ОЦЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пролиферативные и гиперпластические процессы в клетках ОЦЖ по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением чувствительности и экспрессии CaSR и VDR, что формирует невосприимчи-

вость ОЩЖ к проводимой терапии [15]. В целом, динамика и нормализация лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена зависят от формы гиперплазии клеток ОЩЖ (диффузная, диффузно-узловая или узловая). В продемонстрированном клиническом случае при проведении УЗИ ОЩЖ объем и размеры желез указывали на гипертрофию и/или диффузную (диффузно-узловую) форму гиперплазии клеток, что говорит в пользу сохранения чувствительности ОЩЖ к медикаментозной терапии. Следовательно, неэффективность применения альфакальцидола и развитие гиперкальциемии с гиперфосфатемией на фоне терапии была расценена как резистентность только к данной терапии. С внедрением кальцимитиков (цинакальцета) в клиническую практику стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения паратиреоидэктомии при тяжелом течении ВГПТ. К настоящему времени накоплено значительное количество исследований и клинического опыта, доказывающих эффективность цинакальцета в отношении неконтролируемого ВГПТ. Продemonстрировано, что длительный прием цинакальцета у диализных пациентов дает стойкий долгосрочный эффект снижения уровня ПТГ и улучшает фосфорно-кальциевый обмен [16]. Учитывая вышесказанное, нашему пациенту был рекомендован прием цинакальцета с титрацией дозы под контролем ПТГ до достижения низконормального уровня сывороточного кальция или развития бессимптомной гипокальциемии согласно клиническим рекомендациям [5]. В обычной клинической практике для лечения гипокальциемии, вызванной цинакальцетом, можно увеличить поступление кальция, однако это приведет к кальциевой нагрузке организма. В связи с чем перспективным направлением является комбинация цинакальцета с ВДРА в силу их различного механизма действия и противоположного влияния на сывороточный кальций. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что комбинированная терапия цинакальцетом и низкими дозами ВДРА может обеспечивать эффективный контроль ВГПТ без развития гиперкальциемии [17, 18]. Однако возможным осложнением терапии неселективными ВДРА, особенно в высоких дозах, является риск развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что было выявлено у описанного пациента (на фоне альфакальцидола 4,5 мкг в неделю ПТГ 1146 пг/мл, кальций 2,93 ммоль/л, фосфор 2,1 ммоль/л). В связи с чем при сохранении повышенного уровня ПТГ (864 пг/мл) и нормализации кальция крови (2,2 ммоль/л) на фоне терапии цинакальцетом 120 мг в день

было принято решение повлиять на VDR и к терапии добавить селективный активатор VDR – парикальцитол. Существует значительное количество исследований, показавших положительный опыт применения монотерапии парикальцитолом у пациентов с ВГПТ в силу минимального влияния на абсорбцию кальция, низкого риска гиперкальциемии и влияния на выживаемость [19–21] по сравнению с неселективными препаратами. Несмотря на то, что оба препарата имеют хороший профиль безопасности и эффективности в отношении ВГПТ, в литературе представлено ограниченное количество данных о комбинированном применении цинакальцета и парикальцитола. В наблюдательном, ретроспективном исследовании J. Zawierucha и соавт. [13] анализировались данные 21 пациента на гемодиализе с неадекватным контролем ВГПТ, которые в течение 52 нед получали комбинированную терапию внутривенным парикальцитолом и пероральным цинакальцетом. Начальная средняя доза парикальцитола составила 8,88 мкг, а к концу исследования – 4,94 мкг 3 раза в неделю. В течение всего периода исследования доза цинакальцета не менялась и составила 0,6 мг/кг 2 раза в день. На фоне терапии отмечено достоверное снижение уровня ПТГ с 1434 до 743 пг/мл ($p=0,0005$) и щелочной фосфатазы с 367 до 107 МЕ/л ($p=0,0001$), увеличение кальция с 8,65 до 9,40 мг/дл ($p=0,01$) и недостоверная динамика уровня фосфора ($p=0,08$). С чем связано незначительное повышение сывороточного кальция авторы не анализируют. Однако следует отметить, что пациенты получали кальцийсодержащие фосфат-снижающие препараты, что может быть причиной изменения уровня кальция. В исследовании также было анализировано влияние монотерапии парикальцитолом и цинакальцетом, и в обоих вариантах лечения также выявлено увеличение кальция крови (в группе парикальцитола с 8,64 до 9,54 мг/дл ($p<0,0001$), в группе цинакальцета с 7,13 до 8,49 ($p=0,02$)). В целом, авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия может быть рассмотрена при развитии гипокальциемии на фоне лечения цинакальцетом.

Необходимо также отметить, что пациенты с ХБП имеют дефицит не только кальцитриола, но и кальцидиола, важность которого врачами недооценена в этой когорте пациентов. Есть авторы, которые указывают на важность интерпретации эффектов витамина D на костную ткань, и предлагают отдельно рассматривать эффекты кальцидиола и кальцитриола. Эти выводы и предложения связаны с тем, что у пациентов с нормальным уровнем кальцитриола, но низким кальцидиолом

обнаруживаются дефекты минерализации костной ткани [22]. В литературе и нами показан положительный опыт применения коликальциферола с парикальцитолом в отношении ВГПТ [23, 24].

В представленном клиническом случае выявлен положительный эффект сочетания цинакальцета с колекальциферолом и парикальцитолом, который проявился не только в компенсации ВГПТ (нормализация ПТГ, кальция и фосфора крови), но и уменьшении гипертрофии/гиперплазии клеток ОЦЖ (по данным УЗИ), улучшении костного метаболизма (снижение уровня щелочной фосфатазы, улучшение показателей МПК).

М. Meola и соавт. показали, что цинакальцет влияет на уменьшение гиперплазированных ОЦЖ при исходном объеме железы менее 500 мм³ и только в некоторых случаях при объеме ОЦЖ более 500 мм³ [25]. А внутривенное введение ВДРА положительно влияет на экспрессию CaSR, высокие пики при пульс-терапии вызывают длительное подавление мРНК препро ПТГ и ингибируют гиперплазию ОЦЖ [26, 27].

Основным осложнением роста уровня ПТГ является остеодистрофия, которая развивается в результате увеличения активности остеокластов и повышения резорбции кости [28–30]. В клинической практике наиболее часто о варианте остеодистрофии предполагают, основываясь на значениях ПТГ и щелочной фосфатазы (ЩФ) [31, 32]. В двойном слепом, рандомизированном, проспективном, плацебо-контролируемом исследовании показан положительный эффект терапии цинакальцетом на гистологию костной ткани и маркеры костного метаболизма у гемодиализных пациентов [33]. Обнаружен также положительный вклад парикальцитола на костный метаболизм – восстановление объема костной ткани, поверхности остеобластов и объема остеоида, а также снижение поверхности остеокластов [34]. В эксперименте на животных с ХБП показано, что терапия парикальцитолом снижает уровень ПТГ без «сверхподавления» метаболизма костной ткани [35].

Несмотря на то, что на примере клинического случая не продемонстрировано, необходимо отметить положительный потенциал парикальцитола в отношении сердечно-сосудистой системы (ССС). Выявлено, что положительное влияние (снижение риска смерти от сердечно-сосудистой заболеваемости на 57%) парикальцитола осуществляется не только за счет нормализации фосфорно-кальциевого обмена, но и за счет ингибирования биосинтеза ренина, снижения уровня ангиотензина II, артериального давления и объема левого

предсердия у пациентов с гипертрофией левого желудочка, повышения уровня гемоглобина крови у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП и анемией, также положительного действия на эндотелий сосудов [36–39]. Возможно, применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом сможет потенцировать эффект препаратов не только в отношении неконтролируемого ВГПТ, но СССР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CaSR и VDR представляют собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий при развитии ВГПТ. Следовательно, для компенсации заболевания, особенно тяжелого течения с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, необходимы препараты, способствующие активации CaSR, – кальцимитетики, а после достижения нормокальциемии с нормофосфатемией и сохранении ВГПТ – селективные активаторы VDR, обладающие меньшим кальциемическим и фосфатемическим эффектом и более выраженным эффектом ингибирования синтеза ПТГ.

Таким образом, на примере клинического случая, продемонстрирован положительный классический потенциал комбинированной терапии цинакальцетом, колекальциферолом и парикальцитолом в лечении альфакальцидол-резистентного ВГПТ у пациента на терапии программным гемодиализом.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bouillon R, Norman AW, Lips PN. Vitamin D deficiency. *J Intern Med* 2006;260(3):245-254
2. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2007;4:408
3. Silva MIB, Cavalieri VV, Lemos CC et al. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition* 2017;33:240-247. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.012
4. Ye JJ, Zhou TB, Zhang YF et al. Levels of vitamin D receptor and CYP24A1 in patients with end-stage renal disease. *Afr Health Sci* 2016;16(2):462-467
5. Guideline Update: what's changed and why it matters Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2017;92:26-36
6. Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315-321. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.18408.x
7. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737. doi: 10.1001/archinte.167.16.1730
8. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports* 2014;3:496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230
9. Friedman PA. Calcium transport in the kidney. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 1999;8(5):589-595

10. Cozzolino M, Dusso A, Slatopolsky E. Role of calcium – phosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2511-2516
11. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002;139(5):279-284
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017;Suppl. 7:1-59
13. Zawierucha J, Malyszko J, Malyszko JS et al. Three Therapeutic Strategies: Cinacalcet, Paricalcitol or Both in Secondary Hyperparathyroidism Treatment in Hemodialysed Patients During 1-Year Observational Study – A Comparison. *Front Endocrinol* 2019;10(40):1-8. doi: 10.3389/fendo.2019.00040
14. Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-1013. doi: 10.1038/sj.ki.5002451
15. Silver J, Sela SB, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:321-326
16. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-1525
17. Block GA, Zeig S, Sugihara J et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2311-2318
18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718-1725
19. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:165-170. doi: 10.1159/000266204
20. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-1432
21. Ross EA, 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;28:97-106. doi: 10.1159/000109398
22. Malluche H, Goldstein D, Massry S. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1979;63:494-500
23. Zheng JQ, Hou Y-C, Zheng C-M et al. Cholecalciferol Additively Reduces Serum Parathyroid Hormone and Increases Vitamin D and Cathelicidin Levels in Paricalcitol-Treated Secondary Hyperparathyroid Hemodialysis Patients. *Nutrients* 2016;8(11):708. doi: 10.3390/nu8110708
24. Егшатын ЛВ, Мокришева НГ. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агонистов рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Остеопороз и остеопатия* 2018;21(2):12-22
- Егшатын LV, Mokrisheva NG. The effectiveness of nutritional vitamin d supplementation and selective vitamin d receptor agonists treatment on secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases patients. *Osteoporosis and Osteopathy* 2018;21(2):12-22
25. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:982-989. doi: 10.1093/ndt/gfn654
26. Szabo A, Merke J, Beier E et al. 1,25(OH)2vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989;35:1049-1056
27. Denda M, Finch J, Brown AJ et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996;50:34-39
28. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875-885. doi: 10.1681/ASN.2006070771
29. Jacome-Galarza CE, Lee SK, Lorenzo JA et al. Parathyroid hormone regulates the distribution and osteoclastogenic potential of hematopoietic pro-genitors in the bone marrow. *J Bone Miner Res* 2011;26:1207-1216
30. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010;117:S10-S21. doi: 10.1038/ki.2010.189
31. Nybo M, Jespersen B, Aarup M et al. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis – a cross-sectional, longitudinal study. *Biochemia* 2013;23(3):342-350
32. Souberbielle JC, Cheriet S, Cavalier E. Distinctive Aspects of Laboratory Testing to Evaluate Mineral and Bone Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Joint Bone Spine* 2012;79:S99-S103. doi: 10.1016/S1297-319X(12)70016-7
33. Malluche H, Monier-Faugere M, Wang G et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Neph* 2008;69:269-278. doi: 10.5414/cnp69269
34. Hruska KA, Teitelbaum S. New features of renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-174
35. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y et al. Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kid Int* 2003;63:2020-2027. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00029.x
36. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D et al. Effect of Paricalcitol vs Calcitriol on Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Trial. *PLOS ONE* 2015;17;10(3):e0118174. doi: 10.1371/journal.pone.0118174
37. Kong J, Kim GH, Wei M et al. Therapeutic Effects of Vitamin D Analogs on Cardiac Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Pathol* 2010;177(2):622-631. doi: 10.2353/ajpath.2010.091292
38. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V et al. Paricalcitol and Endothelial Function in Chronic Kidney Disease Trial. *Hypertension*. 2014;64(5):1005-1011. doi: 10.1161/HYPERTENSION.114.03748
39. Zheng Y, Zhu J, Zhou M et al. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS ONE* 2013;8(12):e82109. doi: 10.1371/journal.pone.0082109

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

Егшатын Лилия Ваниковна, канд. мед. наук
117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Эндокринологический научный центр. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова. Тел.: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

About the author:

Lilit V. Egshatyan, MD, PhD
Affiliations: 117036, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova st., 11, Endocrinology Research Centre. 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya st., 20/1, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 111123, Russian Federation, Moscow, Shosse Enthuziastov, 86, Moscow Clinical Scientific Center. A.S. Loginova. Phone: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Поступила в редакцию: 03.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 03.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020