

Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом

Л.В. Егшатын^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

В настоящее время количество больных хронической болезнью почек (ХБП) ежегодно растет во всем мире, а вместе с этим увеличивается риск возникновения недостаточности или дефицита витамина Д и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Изначально ВГПТ носит компенсаторный характер, но в конечном счете при отсутствии адекватного лечения происходит декомпенсация процесса в ответ на снижение почечной функции, биоактивации витамина Д, нарушения экскреции фосфатов и развитии гипокальциемии. ВГПТ характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и системным нарушением минерального и костного обмена. Поддержание уровней витамина Д и ПТГ в пределах целевых значений улучшает качество жизни пациентов, снижает частоту развития сердечно-сосудистых, костных и почечных осложнений. В связи с этим необходимы строгий контроль за показателями фосфорно-кальциевого обмена и своевременное лечение ВГПТ для снижения смертности в когорте диализных пациентов. 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 Д и кальций-чувствительных рецепторов. Однако традиционные методы лечения имеют ряд ограничений, связанных с развитием гиперкальциемии и гиперфосфатемии при подавлении гиперсекреции ПТГ. Продемонстрировано, что терапия селективным активатором рецепторов витамина Д – парикальцитолом – эффективно ингибирует синтез ПТГ, таргетно влияя на рецепторы витамина Д в околощитовидных железах с минимальным влиянием на абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, на метаболизм костной ткани. Также применение парикальцитолом ассоциировано с рядом преимуществ, выходящих за рамки ВГПТ, что связано с ингибированием синтеза ренина, снижением протенурии, артериального давления, положительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и выживаемость, что подкрепляется результатами большинства исследований, проведенных за последние десятилетия. Данная работа посвящена проблеме лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

Ключевые слова: гемодиализ, парикальцитол, активаторы рецепторов витамина Д, вторичный гиперпаратиреоз, витамин Д, паратгормон, клото

Для цитирования: Егшатын Л.В. Селективный активатор рецепторов витамина Д (парикальцитол) и его потенциальные преимущества у гемодиализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):132–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Selective vitamin D receptor activator Paricalcitol and its potential benefits in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

Lilit V. Egshatyan^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Currently, the incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) are increasing annually worldwide, and clinical data show that CKD patients commonly experience relative vitamin D insufficiency or deficiency. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication in patients with end-stage renal disease and it is also common in hemodialysis patients. SHPT is an adaptive and in many cases ultimately maladaptive process that develops in response to declining kidney function, impaired

phosphate excretion, failure to bioactivate vitamin D and hypocalcemia. SHPT is characterized by persistently elevated levels of parathyroid hormone (PTH) and complicated by important disturbances in mineral metabolism. Maintaining the level of vitamin D and parathyroid hormone concentrations in the target range reduce its associated complications (e.g., fractures, chronic kidney disease and cardiovascular calcification). Effective therapeutic interventions are highly desirable if the morbidity and mortality associated with uncontrolled SHPT are to be reduced. Major renal guidelines recommend use of vitamin D for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. However, because of the difficulties associated with lowering PTH while simultaneously controlling serum levels of calcium and phosphorus, traditional therapies for managing SHPT have several limitations. Selective vitamin D receptor activator paricalcitol mainly targets vitamin D receptors (VDR) in the parathyroid glands, has less effect on VDR in the intestine and other tissues, inhibits PTH strongly, triggers less hypercalcemia, and has less effect on intestinal absorption of calcium, phosphorus and bone metabolism and significantly lowers renin levels, albuminuria and blood pressure, which is supported by the results of most studies conducted over these decades. The article is devoted to the problem of treatment of patients with SHPT inpatient with renal replacement therapy with program hemodialysis.

Keywords: hemodialysis, paricalcitol, vitamin D receptor activators, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone, Klotho

For citation: Egshatyan L.V. Selective vitamin D receptor activator Paricalcitol and its potential benefits in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-132-139>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин Д был открыт в 1928 г. немецким биохимиком Адольфом Виндаусом, получившим за это Нобелевскую премию по химии. С тех пор прошло более 90 лет, а изучение витамина Д все еще продолжается: постоянно обновляются данные о наличии его взаимосвязи с кальцием, фосфором и костной тканью, появляются доказательства о множественных его плейотропных эффектах с детальным описанием патогенетических путей их реализации. Также рассматривается связь витамина Д с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, болезнями почек, нарушениями иммунной и нервной систем, старением, онкологией и т. д. [1, 2].

Дефицит витамина Д в настоящее время представляет собой глобальную проблему для здравоохранения не только из-за распространенности, но и в связи с его участием в многочисленных физиологических процессах. На сегодняшний день примерно 1 млрд человек в мире находятся в состоянии гиповитаминоза Д [3].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) помимо недостаточной инсоляции и неадекватного потребления витамина Д с пищей появляются дополнительные факторы, влияющие на снижение его концентрации: гиперфосфатемия, повышение фактора фибробластов-23 (ФРФ23), морфологические изменения паренхимы почек, включая клетки канальцев, имеющих 1α -гидроксилазную активность, повышение потери витамин-Д-связывающего протеина при протеинурии, нарушение тубулярной реабсорбции витамина Д в результате снижения мегалина почек и др. [4, 5]. Уровень кальцитриола по мере прогрессирования ХБП снижается медленно, но постоянно. К сожалению, проведено ограниченное число исследований, оценивающих статус витамина Д у пациентов с ХБП. По данным R. Mehrotra et al. субоптимальные значения обнаружены у 64% из 3 011 пациентов на додиализных стадиях ХБП, что ассоциировано

с повышением риска смертности от всех причин в сравнении с пациентами с уровнем витамина Д >30 нг/мл [6]. По собственным данным, уже на ранних стадиях ХБП (1–3 ст.) у 84,7% пациентов диагностируется дефицит или недостаточность витамина Д [7].

Конечная точка приложения кальцитриола и его аналогов связана с генетически детерминированными свойствами рецепторов витамина Д (ВДР), которые обнаружены во многих тканях, включая околощитовидные железы (ОЩЖ), костно-мышечную систему, желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему. При дефиците кальцитриола снижается экспрессия гена *ВДР* и активация ВДР в клетках ОЩЖ, абсорбция кальция в кишечнике, экспрессия кальций-чувствительного рецептора (КЧР) и чувствительность клеток ОЩЖ к экзогенному кальцию, что еще больше стимулирует экспрессию гена *ПТГ* и пролиферацию клеток ОЩЖ, что приводит к усилению синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) и развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [8, 9]. На пролиферацию ОЩЖ и гиперсекрецию ПТГ влияет также положительный баланс фосфора через снижение экспрессии натрий-зависимого фосфатного котранспортера Pit-1 (фактор транскрипции-1) [10]. Пролиферативные процессы, происходящие в ОЩЖ, по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением чувствительности и экспрессии КЧР и ВДР, что формирует невосприимчивость клеток ОЩЖ к проводимой терапии [11].

На начальных стадиях ХБП и недлительном течении ВГПТ компенсация колекальциферолом дефицита витамина Д нормализует синтез ПТГ, предотвращая формирование узлов гиперплазии ОЩЖ, регулирует костный метаболизм и уменьшает сердечно-сосудистые риски. При отсутствии эффекта от терапии нативными препаратами необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами или аналогами витамина Д. Многолетний опыт применения витамина Д показал достаточно хороший результат в лечении ВГПТ, увеличении количества и чувствительности ВДР и КЧР, уменьшении гипертрофии и гиперплазии

ОЩЖ, улучшении микроархитектоники и уменьшении переломов костей [12, 13]. Основным препятствием в терапии являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, усугубляющие внескелетную кальцификацию. В популяции пациентов с ХБП именно кальцификация сосудов и медиа артериол является основным патофизиологическим аспектом сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Создание селективного активатора ВДР – парикальцитола – стало ответом на этот вызов в клинической практике, где требовался препарат с широким терапевтическим воздействием, позволяющим эффективно подавлять синтез ПТГ и сводить к минимуму возможность повышенной абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие (большой интервал безопасных доз) именно за счет различной степени аффинности к ВДР, расположенных на ОЩЖ, энтероцитах и костях [15].

КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Парикальцитол, синтезированный в 1985 г. и активно применяющийся с 1998 г. для лечения ВГПТ на фоне ХБП, относится к третьему поколению синтетических аналогов витамина Д, представляющих собой соединения на основе 1-, 25-гидроксивитамина Д со структурной модификацией. Наличие в молекуле парикальцитола связи с гидроксильной группой в 1-м и 25-м положениях обеспечивает его высокоаффинное связывание с ВДР. Парикальцитол (19-нор-1 α , 25-дигидроксивитамин Д₂) был разработан путем удаления метиленовой группы из 19-й позиции углеводородной цепи и имеет боковую цепь, аналогичную эргокальциферолу. Такие изменения химического строения ассоциированы с селективной активацией и разной степенью влияния на ВДР, которое максимально в ОЩЖ и значительно меньше в кишечнике и костях [16]. Селективность парикальцитола также обусловлена различными с кальцитриолом эффектами на синтез ферментов цитохром Р450(СYP)3A9 и СYP24A1, меньшей стимуляцией экспрессии кальциевого транспортера-1 (CaT1) на люминальной мембране энтероцитов, кальций-связывающего белка (кальбиндина D9k) в цитозоле и кальциевого насоса (кальциевой аденозинтрифосфатазы-1 плазматической мембраны, PMCA1) [17].

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом активно-контролируемом перекрестном исследовании с участием 22 гемодиализных пациентов с уровнем ПТГ >200 пг/мл, потребляющих 2 г кальция в день, сравнивалась абсорбция кальция в кишечнике при приеме кальцитриола (2 мкг/сут) и парикальцитола (6 мкг/сут). На терапии парикальцитолом абсорбции была на 14% меньше, чем кальцитриолом (средняя фракционная абсорбция – 0,135 ± 0,006 по сравнению с кальцитриолом – 0,158 ± 0,006, $p = 0,022$) без ухудшения эффектов на ПТГ. Существенная разница в абсорбции может приводить к дополнительному ежедневному накоплению 46 мг кальция с последующей кальцификацией мягких тканей и сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) на терапии

кальцитриолом [18]. По данным W.G. Goodman et al. [19] почти 90% молодых пациентов на гемодиализе в возрасте 20–30 лет имеют кальцификацию коронарных артерий, в то время как при сохранной функции почек она наблюдается лишь у 3 из 60 добровольцев того же возраста. При повторном обследовании через 18–24 мес. степень кальцификации возрастала практически вдвое. Безусловно, у пациентов с ХБП имеются множественные патогенетические пути развития внескелетной кальцификации, которые не ограничиваются только влиянием кальция и фосфора, но исключать существенную роль минерального обмена невозможно. Следовательно, необходим строгий контроль при применении препаратов на основе кальция, неселективных активаторов ВДР, однако предпочтение необходимо отдавать селективным препаратам с меньшим кальциемическим эффектом. В исследовании X. Li et al. [20] показана прямая защита сосудов от кальцификации при использовании парикальцитола и его воздействие на белки, участвующие в кальцификации СГМК, в т. ч. на костный морфогенетический белок-2, фактор некроза опухоли- α и остеопонтин. Преимуществом парикальцитола по сравнению с кальцитриолом является также более высокий кальцитриол-неклассический потенциал, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы (снижает концентрации мРНК ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина, ингибирует локальную экспрессию гена PAC) [21], в ингибировании сосудистого эндотелиального фактора роста и пролиферации СГМК, также в значительном снижении гломерулосклеротического индекса [22].

Как уже было сказано, парикальцитол в отличие от кальцитриола в меньшей степени влияет на ремоделирование костной ткани (в основном за счет меньшего эффекта на резорбцию). Он в меньшей степени активирует провоспалительный цитокин суперсемейства фактора некроза опухоли – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL), который стимулирует остеокластогенез, активно ингибирует трансформацию преостеокластов в остеокласты, тем самым уменьшая высвобождение циклооксигеназы-2 и простагландина-2, также индуцирует трансформацию преостеобластов в остеобласты и восстанавливает поверхность остеобластов, объем костной ткани и остеоида [23, 24]. Известно, что при гиперпаратиреозе увеличивается количество и активность остеокластов, активируется костный метаболизм и снижается масса кости с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция и фосфора в крови. Некоторые исследователи считают, что повышение ЩФ связано с более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, что является одной из основных причин высокой смертности пациентов на гемодиализе [25]. С. Хiu считает, что пациенты на диализе могут извлечь дополнительную выгоду от терапии парикальцитолом, поскольку в его исследовании уровни ЩФ значительно снизились через 24 нед. лечения, что указывает на парикальцитол-ассоциированную коррекцию ВГПТ-индуцированных изменений гистоморфологии костной ткани [26].

Таким образом, вышеперечисленные особенности строения парикальцитола обуславливают меньшие гипер-

кальциемические, гиперфосфатемические и различные плейотропные эффекты по сравнению с кальцитриолом и увеличивают выживаемость пациентов с ХБП. В различных observational исследованиях с включением большого количества пациентов на гемодиализе (7 731 чел. в исследовании F. Tentori) продемонстрирована лучшая (до 36 мес.) выживаемость пациентов, получавших парикальцитол, по сравнению с кальцитриолом, доксеркальциферолом даже у пациентов с низким уровнем ПТГ [27–29].

Ретроспективный анализ пациентов с ХБП и ВГПТ на терапии парикальцитолом и кальцитриолом (по 1 266 пациентов) сравнил исходы, обусловленные инфекциями, и показал, что количество противомикробных препаратов и общее количество препаратов, которые пациенты принимали в течение года, количество амбулаторных приемов и госпитализаций по поводу инфекций и других причин было меньше в группе парикальцитолола [30].

ВЛИЯНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА НА ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Сегодня эффективность парикальцитолола в отношении снижения синтеза ПТГ и лечения ВГПТ не вызывает сомнений, а число исследований, демонстрирующих успешное достижение целевых значений ПТГ у пациентов с ХБП, увеличивается с каждым годом. Результатами многочисленных экспериментальных и клинических сравнительных исследований, систематических обзоров с применением крупных метаанализов (13 исследований с участием 112 695 пациентов в исследовании Y. Liu, проведенном в 2019 г. [31], и 14 исследований с участием 110 544 пациентов в исследовании X. Geng, опубликованном в 2020 г. [32]) является вывод об эффективности и безопасности применения парикальцитолола в коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП. Важными являются также данные, указывающие на более быстрое, чем у кальцитриолола (в 1,5 раза) достижение целевых значений ПТГ (100–300 пг/мл) и его снижение на >50% с поддержанием стабильного уровня в течение всего периода наблюдения (24 мес.) [33], и, безусловно, возможность коррекции кальцитриол-резистентного ВГПТ [34].

При лечении ВГПТ даже у диализных пациентов нельзя нивелировать вклад нативного витамина Д, однако существуют ограничения эффективности его применения начиная с 3-й стадии ХБП. Показано, что сочетание даже маленьких доз колекальциферола (5000 МЕ/нед) с парикальцитолом дает результат лучше, чем монотерапия парикальцитолом [35]. На додиализных стадиях парикальцитол не оказывает воздействия на экскрецию кальция с мочой, что также важно для пациентов с ХБП, поскольку повышенная кальциурия влияет на кальцификацию почечной паренхимы, ускоряя прогрессирование ХБП [36]. На основании собственных данных применения комбинированной терапии для компенсации ВГПТ у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадий, резистентных к терапии колекальциферолом, можно уверенно говорить об эффективности добавления к терапии парикальцитолола в отношении нормализации ПТГ без риска ухудшения

минерального обмена. Динамический контроль в течение 16 нед. не выявил эпизодов гиперкальциемии, гиперфосфатемии и, что также важно, гиперкальциурии [37].

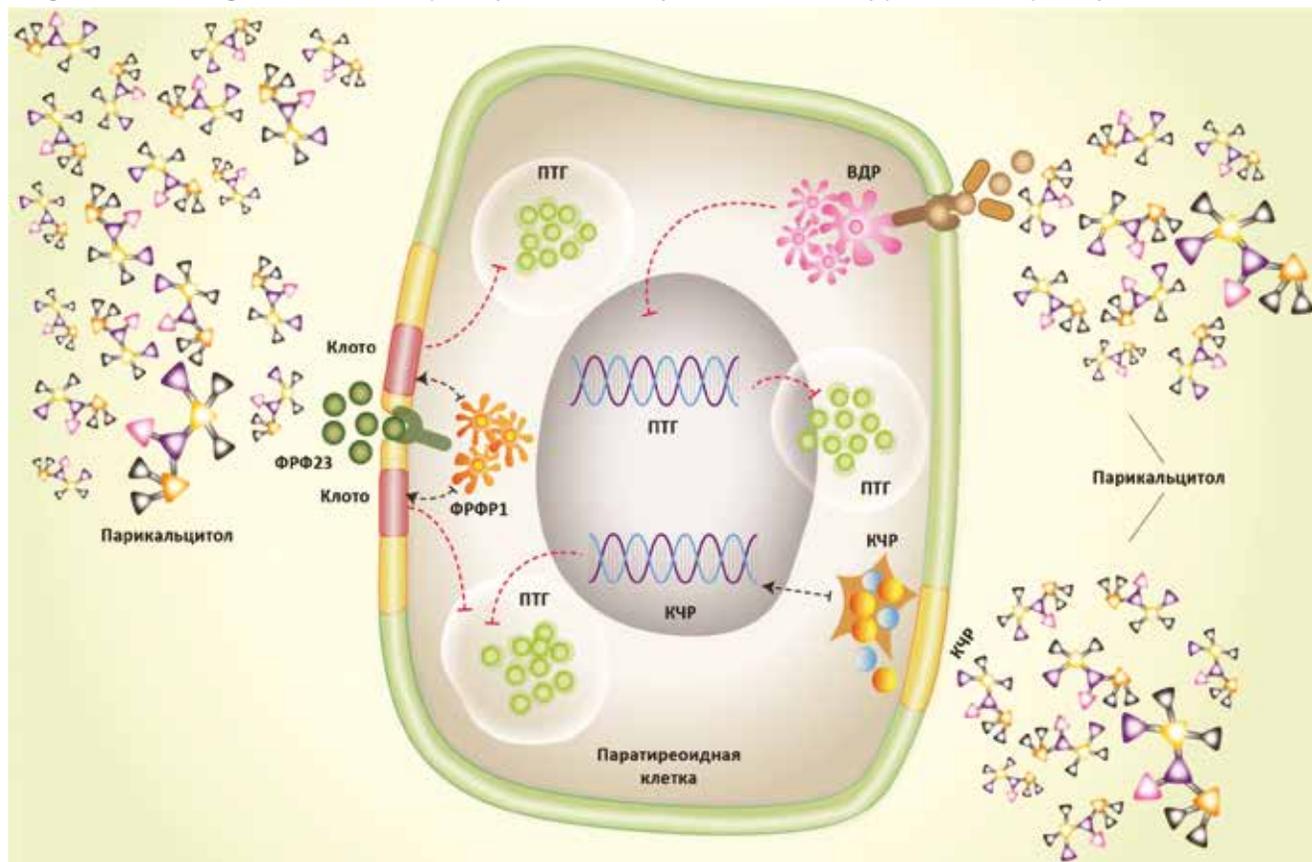
Фармакологический механизм ингибирования синтеза ПТГ парикальцитолом заключается в снижении синтеза мРНК препро-ПТГ, экспрессии гена *PTH* путем связывания с ВДР в главных клетках ОЩЖ, также в повышении экспрессии гена *KChR* и количества *KChR* на мембране главных клеток ОЩЖ, связывании ФРФ-23 с рецептором фактора роста фибробластов 1 (ФРФР1) и увеличении количества белка клото (*rus.*) [38].

ВЛИЯНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА НА ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И БЕЛОК КЛОТО

ФРФ23 (фосфатурический гормон) вырабатывается остеоцитами и его основной функцией является снижение реабсорбции фосфора в почках, стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. Повышение ФРФ23 в ответ на гиперфосфатемию приводит к снижению синтеза и к повышению инактивации кальцитриолола со снижением кишечной абсорбции фосфора. Биологические эффекты ФРФ23 проявляются через активацию ФРФР1 и корцептора белка клото, который преобразует ФРФР1 в специфический рецептор для ФРФ23 [39, 40]. Клото экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек, ОЩЖ, сосудистом сплетении головного мозга, сосудах [41–43]. Фосфорная нагрузка, увеличивающая выработку ФРФ23, запускает спираль снижения экспрессии почечного клото, однако до сих пор малоизучено изменение концентраций клото в других тканях [44]. Повышение ФРФ23, снижение клото ассоциированы с сосудистой кальцификацией и являются факторами неблагоприятного прогноза для диализных пациентов [45, 46]. Препараты витамина Д через повышение экспрессии гена *ФРФ23* и концентраций ФРФ23 снижают канальцевую реабсорбцию фосфатов, нивелируя собственный эффект развития гиперфосфатемии. Однако данный механизм ограничен у диализных пациентов. Установлено, что все активаторы ВДР (доксеркальциферол, кальцитриол, альфакальцидол и парикальцитол) повышают ФРФ23. Это общий эффект активаторов ВДР, обусловленный прямой стимуляцией и/или косвенным эффектом через изменения концентраций фосфора и кальция [47–49]. Очень важно то, что имеются данные о влиянии ВДР на экспрессию гена *клото* [50]. В экспериментальной работе S. Cynthia et al. [51] в условиях уремии была обнаружена ткань-зависимая экспрессия клото и влияние парикальцитолола на его концентрации. Выявлено также, что уремия не меняет экспрессию клото в ОЩЖ, значительно уменьшает ее в почках (66%), в интим-медиальном слое аорты (69%) и значительно увеличивает ее в наружной оболочке аорты (67%) в сравнении с контрольной группой. При этом назначение парикальцитолола предотвращает снижение клото в почках, повышает его экспрессию в ОЩЖ (31%), не оказывает влияния на внутренние оболочки аорты, останавливает увеличение в наружной оболочке. S. Cynthia et al. пока-

● **Рисунок.** Фармакологический механизм ингибирования синтеза паратиреоидного гормона парикальцитолом в клетках околощитовидных желез

● **Figure.** Pharmacological mechanism of parathyroid hormone synthesis inhibition by paricalcitol in parathyroid cells



ПТГ – паратиреоидный гормон; ВДР – рецептор витамина Д; КЧР – кальций-чувствительный рецептор; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; ФРФР1 – рецептор фактора роста фибробластов 1

зали, что у пациентов с уреимией содержание клото в оксифильных клетках гиперплазированных ОЩЖ выше, чем в главных.

Положительный опыт повышения парикальцитолом экспрессии гена *клото* и белка клото, компенсации третичного гиперпаратиреоза (ПТГ >100 пг/мл) был получен у пациентов после трансплантации почки, несмотря на умеренное повышение ФРФ23 [52]. Таким образом, несмотря на повышение ФРФ23, парикальцитол осуществляет свою органопroteкцию за счет повышения экспрессии клото, влияя на индукцию резистентности к оксидативному стрессу, замедляя прогрессирование ХБП (тубулоинтерстициального фиброза), уменьшая кальцификацию сердца и сосудов [53].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 началась в ноябре 2019 г. в Китае и распространилась по всему миру. Наиболее подвержены тяжелой форме заболевания люди старшего возраста и пациенты, имеющие хронические заболевания. Доказано, что иммунные клетки, отвечающие за противовирусный ответ, имеют ВДР, и у людей с дефицитом витамина Д чаще встречаются респираторные инфекции [54], а у пациентов с COVID-19

он связан с тяжелой острой дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [55]. Таким образом, коморбидное состояние и гиповитаминоз Д у диализных пациентов являются предикторами худшего исхода COVID-19 [56]. По данным поперечного ретроспективного обсервационного исследования у 288 гемодиализных пациентов не обнаружена взаимосвязь между витамином Д и исходами COVID-19, однако наблюдалось улучшение выживаемости при использовании парикальцитола, кальцимитетиков или их комбинацию. Примечательно, что только пациенты, получавшие парикальцитол, но не кальцитриол или кальцифедиол, показали более низкую смертность [56]. Необходимо отметить, что число пациентов, получавших кальцитриол и кальцифедиол, было небольшим.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРИТЕОИДНОГО ГОРМОНА И МЕСТО ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

Стратегия диагностики и лечения ВГПТ, применяемая в России, в целом соответствует европейским и американским клиническим рекомендациям.

В условиях уремии и дефицита кальцитриола развитие резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ обуславливает увеличение референсных значений ПТГ, начиная с 3-й стадии ХБП. Однако до сих пор опти-

мальный уровень ПТГ для пациентов додиализных стадий не установлен. Начинать терапию рекомендуется при отчетливой тенденции к росту ПТГ за пределами верхней границы нормы или при персистировании его выше 2 норм [57]. Учитывая вышеописанные классические и плейотропные эффекты парикальцитолола, его назначение пациентам 3–4-й стадии ХБП характеризуется более высокой эффективностью в отличие от кальцитриола и позволяет отсрочить переход пациентов на диализ.

В клинических рекомендациях KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) от 2017 г. было предложено у диализных пациентов поддерживать целевой диапазон ПТГ в интервале 2–9-кратного превышения верхней границы нормы (130–585 пг/мл) [58]. Однако в крупных наблюдательных исследованиях, методология которых основана на регрессионных анализах, предполагающих нелинейные связи между ПТГ и смертностью, продемонстрирована тенденция к увеличению рисков фатальных событий при увеличении ПТГ в диапазоне 250–600 пг/мл, максимальные риски были отмечены при ПТГ более 600 пг/мл. Таким образом, запоздалое назначение терапии при ориентировании на более широкий диапазон нормы может привести к формированию резистентности ОЦЖ к терапии, выраженным осложнениям ВГПТ и повышению смертности [57]. Необходимо отметить, что более ранние клинические рекомендации, предложенные рабочими группами по улучшению исходов почечных заболеваний, как, например, рекомендации KDOQI, опубликованные в 2003 г., и Японской ассоциации по диализной терапии, изданные в 2008 г., указывали на более узкие диапазоны ПТГ: 150–300 и 60–180 пг/мл соответственно [59, 60].

Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», разработанные Ассоциацией неф-

рологов в 2021 г., рекомендуют у диализных пациентов с ВГПТ начать лечение при уровне ПТГ \approx 260 пг/мл с целью достижения целевых значений в пределах \approx 130–260 пг/мл. При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать базовую терапию альфакальцициололом, кальцитриолом или парикальцитололом (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1) [57].

Таким образом, более выраженный эффект в отношении контроля ВГПТ и снижении смертности позволяет включить парикальцитол в базовую терапию. Необходимо отметить также, что парикальцитол является препаратом выбора при сочетании ВГПТ с внескелетной кальцификацией, диабетической нефропатией, кальциемией, близкой к верхней границе целевого диапазона, гиперкальциемией на фоне терапии неселективными активаторами ВДР или же при формировании ВГПТ, резистентного к ним.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что появление парикальцитолола, который с высокой селективностью связывается с ВДР в клетках ОЦЖ, сохраняет эффективность и безопасность традиционных препаратов витамина Д в отношении фосфорно-кальциевого обмена в сочетании с огромным количеством плейотропных эффектов (снижение белка в моче, снижение воспаления, уменьшение сосудистой кальцификации, фиброза почек и т. д.), расширяет область применения препарата в клинической практике эндокринолога и нефролога.

Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022

Принята в печать / Accepted 22.02.2022



Список литературы / References

1. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):12–18. <https://doi.org/10.14341/OMET2018112-18>.
2. Egshatyan L.V. Non-classical effects of vitamin D. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/OMET2018112-18>.
3. Parker J., Hashmi O., Dutton D., Mavrodaris A., Stranges S., Kandala N-B. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.12.013>.
4. Qu Y., Wu Y., Jiang H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):11177–11190. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2249>.
5. Silva M.I.B., Cavaliere V.V., Lemos C.C.S., Klein M.R.S.T., Bregman R. 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. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.06.012>.
6. Ye J.J., Zhou T.-B., Zhang Y.F., Wang Q., Su Y.-Y., Tang J.-M., Li H.-Y. Levels of vitamin D receptor and CYP24A1 in patients with end-stage renal disease. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):462–467. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.14>.
7. Mehrotra R., Kermah D.A., Salusky I.B., Wolf M.S., Thadhani R.I., Chiu Y.-W. et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009;76(9):977–983. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.288>.
8. Аляев Ю.Г., Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевого камня. *Урология*. 2014;(5):35–39. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/30321>.
9. Alyaev Yu.G., Egshatyan L.V., Rapoport L.M., Lartsova E.V. Hormonal and metabolic disorders as systemic factor for the formation of uroliths. *Urologia*. 2014;(5):35–39. (In Russ.) <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/30321>.
10. Drüeke T.B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(6):1141–1152. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1161141>.
11. Kumar R., Thompson J.R. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216–224. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020186>.
12. Jiang Y., Wang M. Overexpression of parathyroid pituitary-specific transcription factor (Pit)-1 in hyperphosphatemia-induced hyperparathyroidism of chronic renal failure rats. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(12):1566–1570. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819513/>.
13. Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(2):253–264. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2004>.
14. Andress D.L. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2005;18(4):315–221. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18408.x>.
15. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1730–1737. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>.
16. Yildiz A., Memisoglu E., Oflaz H., Yazici H., Pusuroglu H., Akkaya V. et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(4):760–767. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh611>.
17. Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитолола в нефрологической практике: доказанные преимущества. *Эффективная*

- фармакотерапия. 2021;17(3):48–56. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-3-48-56>.
- Volgina G.V., Mikhaylova N.A. Twenty Years of Paricalcitol Use in Nephrological Practice: Proven Benefits. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(3):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-3-48-56>.
16. Brown A.J., Finch J., Takahashi F., Slatopolsky E. Calcemic activity of 19-Nor-1,25(OH)₂D(2) decreases with duration of treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(11):2088–2094. <https://doi.org/10.1681/ASN.V11112088>.
 17. Brown A.J., Finch J., Slatopolsky E.J. 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. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.122819>.
 18. Lund R.J., Andress D.L., Amdahl M., Williams L.A., Heaney R.P. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;31(2):165–170. <https://doi.org/10.1159/000266204>.
 19. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478–1483. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422003>.
 20. Li X., Speer M.Y., Yang H., Bergen J., Giachelli C.M. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):321–326. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196576>.
 21. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.-F., Liu S.Q., Cao L.-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229–238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>.
 22. Cardús A., Gallego C., Muray S., Marco M.P., Parisi E., Aldea M., Fernández E. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:117–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778867/>.
 23. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N., Giles K., Norwood K., Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1283–1288. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.36899>.
 24. Negrea L. Active vitamin D in chronic kidney disease: getting right back where we started from? *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5(2):59–68. <https://doi.org/10.1159/000495138>.
 25. Wang T.N., Xu B., Jia F.Y., Zhang H.T., Gong D.H., Liu Z.H. Treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients by paricalcitol with a medium initial dosage: a prospective observational study. *Chi J Nephrol Dial Transpl*. 2015;24(1):1–5. Available at: <http://www.njncndt.com/EN/Y2015/N24/1/1>.
 26. Chen X., Zhao F., Pan W.-J., Di J.-M., Xie W.-N., Yuan L., Liu Z. Paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism and its potential benefits. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10172–10179. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i33.10172>.
 27. Cozzolino M., Brancaccio D., Cannella G., Messa P., Gesualdo L., Marangella M. et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH ≤ 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3588–3594. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs108>.
 28. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349(5):446–456. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022536>.
 29. Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A., Rohrscheib M.R., Bedrick E.J., Meyer K.B. et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006;70(10):1858–1865. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001868>.
 30. Marx S.E., Frye C., Khan S., Harshaw Q., Audhya P., Deering K., Sterz R. 186: Comparative Effectiveness of Paricalcitol Versus Calcitriol Treatment in Chronic Kidney Disease [CKD] Patients With Secondary Hyperparathyroidism [SHPT]. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):B78. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2010.02.193>.
 31. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y., Wu M.-Y., Sun Y.-Y., Ma F.-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:999–1009. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S176257>.
 32. Geng X., Shi E., Wang S., Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233705>.
 33. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., Taccetta C., Battlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003;63(4):1483–1490. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x>.
 34. Tonbul H.Z., Solak Y., Atalay H., Turkmen K., Altintepe L. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. *Ren Fail*. 2012;34(3):297–303. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.647298>.
 35. Zheng J.-Q., Hou Y.-C., Zheng C.-M., Lu C.-L., Liu W.-C., Wu C.-C. 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. <https://doi.org/10.3390/nu8110708>.
 36. Coyne D., Acharya M., Qiu P., Abbott H., Battlle D., Rosansky S. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(2):263–276. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2005.10.007>.
 37. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Остеопороз и остеопатия*. 2018;21(2):12–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9879>.
 38. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. The effectiveness of nutritional vitamin D supplementation and selective vitamin D receptor agonists treatment on secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases patients. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9879>.
 39. Qu Y., Wu Y., Jiang H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):11177–11190. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2249>.
 40. Goetz R., Nakada Y., Hu M.C., Kurosu H., Wang L., Nakatani T. et al. Isolated C-terminal tail of FGF23 alleviates hypophosphatemia by inhibiting FGF23-FGFR-Klotho complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):407–412. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902006107>.
 41. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P. et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120–6123. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500457200>.
 42. Hu M.C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B. et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010;24(9):3438–3450. <https://doi.org/10.1096/fj.10-154765>.
 43. Ben-Dov I.Z., Galitzer H., Lavi-Moshayoff V., Goetz R., Kuro-o M., Mohammadi M. et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117(12):4003–4008. <https://doi.org/10.1172/JCI32409>.
 44. Lim K., Lu T.-S., Molostvov G., Lee C., Lam F.T., Zehnder D., Hsiao L.-L. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012;125(18):2243–2255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405>.
 45. Sakan H., Nakatani K., Asai O., Imura A., Tanaka T., Yoshimoto S. et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086301>.
 46. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1705–1708. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp069>.
 47. Jean G., Terrat J.-C., Vanel T., Hurot J.-M., Lorrion C., Mayor B., Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2792–2796. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp191>.
 48. Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S., Yamazaki Y., Yamashita T., Fukumoto S. et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(2):c94–c99. <https://doi.org/10.1159/000086347>.
 49. Wesseling-Perry K., Pereira R.C., Wang H., Elashoff R.M., Sahney S., Gales B. et al. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):511–517. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0326>.
 50. Hansen D., Rasmussen K., Pedersen S.M., Rasmussen L.M., Brandt L. Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2263–2269. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr668>.
 51. Forster R.E., Jurutka P.W., Hsieh J.-C., Haussler C.A., Lowmiller C.L., Kaneko I. et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;414(3):557–562. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.117>.
 52. Ritter C.S., Zhang S., Delmez J., Finch J.L., Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. *Kidney Int*. 2015;87(6):1141–1152. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.22>.
 53. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E., Pérez-Delgado N., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Effect of paricalcitol on FGF-23 and Klotho in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100(11):2432–2438. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001339>.
 54. Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S., Song J.-H., Han D.H., Kim S. et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):800–813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq537>.

54. Bergman P, Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.
55. Carpagano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E. et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765–771. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.
56. Jimenez M.D.A., González-Parra E., Riera M., Bello A.R., López-Herradón A., Cao H. et al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, the Effect of Paricalcitol or Calcimimetics. *Nutrients*. 2021;13(8):2559. <https://doi.org/10.3390/nu13082559>.
57. Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. *Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации*. М.; 2021. 233 с. Режим доступа: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
- Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A. et al. *Chronic kidney disease (CKD): clinical recommendations*. Moscow; 2021. 233 p. (In Russ.) Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
59. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1–201. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520607>.
60. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2008;12(6):514–524. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00648.x>.

Информация об авторе:

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the author:

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Senior Researcher of Department of Pathology of the Parathyroid Glands, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru