

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:.616.441008.61:

616.379-008.64:616.61-036.12.:616.71-002

Назарова Нозимахон Суннатилла кизи

**Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов
сахарным диабетом 1 и 2 типов с хронической болезнью почек**

5A510102- «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Исмаилов С.И.

Тошкент -2017

АННОТАЦИЯ

В настоящее время благодаря совершенствованию технологий экстракорпорального очищения крови и аллотрансплантации почки значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Однако качество жизни этих больных часто снижено из-за нарушения фосфорно-кальциевого обмена, приводящего к изменению метаболизма костной ткани и возникновению почечной остеодистрофии. Указанная патология возникает у больных с хронической болезнью почек при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 - 65 мл/мин, прогрессирует при нарастании уремии и остается одним из основных хронических осложнений хронической болезни почек [K/DOQI, 2003; Gillespie B.W. et.al., 2004].

Цель исследования – Изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена и остеопороза при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов страдающих СД 1 – 2 типов с 3 – 4 стадиями хронической болезни почек. В исследование включены 215 больных от 19 до 70 лет, находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделении диабетической нефропатии. Стаж СД составила от 6 месяцев до 30 лет. ВГПТ был выявлен у 70 пациентов что составило 32,5% случаев. Срок наблюдения больных составил с 2014-2016гг.

Определены особенности нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с диабетом на фоне хронической болезни почек. Изучена взаимосвязь нарушений костного метаболизма при наличии гиперплазии около щитовидная железы.

Abstract

Presently due to perfection of technologies of the extrocorporation clearing of blood and allotransplantation bud considerably life-span of patients increased with the terminal stage of chronic illness of buds. However quality of life of these patients is often mionectic from violation of phosphoric-calcium exchange causing the change of metabolism of bone tissue and origin of kidney osteodystrophy. The indicated pathology arises up for patients from chronic illness of buds at the decline of speed of glomerular filtration below 60 - 65 ml/min, makes progress at growth of uremia and remains one of basic chronic complications of chronic illness of buds [K/DOQI, 2003; Gillespie B.W. et.al., 2004].

Objective: To study calcium-phosphorus metabolism and osteoporosis in secondary hyperparathyroidism in patients (who is) suffering from type 1 diabetes - type 2 with 3 - 4 stages of chronic kidney disease.

In research 215 is plugged patients 70 from 19 to, being on treatment in the RSRPMC of Endocrinology in the separation of diabetic nephropathy. Made experience of diabetes from 6 months 30 to. Secondary hyperparathyroidism was educed for 70 patients that made 32,5% cases. The term of supervision of patients made with 2014-2016rr.

The features of violations of phosphoric-calcium exchange and bone metabolism are certain for patients with diabetes on a background chronic illness of buds. Intercommunication of violations of bone metabolism is studied at presence of гиперплазии near thyroid glands.

Аннотация

Хозирда сурункали буйрак етишмовчилигининг терминал боскичида конни экстракорпорал тозалаш технологиялари ва буйрак аллотрансплантацияси беморларнинг хаёт давомийлигини сезиларли даражада оширади. Аммо бу беморларнинг кальций – фосфор алмашинувининг бузилиши хаёт сифатини пасайишига сабабдир, бу эса суяк туқималарининг метоболизмини узгаришига ва буйрак остеодистрофиясининг ривожланишига олиб келади. Сурункали буйрак етишмовчилигида коптокчалар филтратсияси тезлигининг 60-65мл\миндан пасайиши оқибатида беморларда кальций – фосфор алмашинувининг бузилиши сурункали буйрак етишмовчилигининг асосий сурункали асорати ҳисобланади[K/DOQI, 2003; Gillespie B.W. et.al., 2004].

Тадқиқот мақсади: Қандли диабет 1 - 2 тур сурункали буйрак етишмовчилиги 3 - 4 даражали беморларда кальций – фосфор алмашинуви аҳамияти ва иккиламчи гиперпаратиреозни аниқлаш.

O'rganish RSSPMC diabetik nefropatinin da Endokrinologiya kafedrasida muomala qilindi 19 70 yilgacha, dan 215 bemor. Tajriba diabet 6 oydan 30 yilgacha o'zgarib turadi. SHPT hollarda 32,5% ifodalovchi 70 bemor aniqlangan edi. 2014-2016gg bilan bemorlarning keyingi.

РИИАТЭМ, Нефропатия булимига стационар даволаниш учун муружат қилган жами 215 та 19 ёшдан 70 ёшгача, қандли диабет билан касалланганлиги 6 ойдан 30 йилгача бўлган беморлар текширилди. Иккиламчи гиперпаратиреоз 70та беморда аниқланди бу 32,5% ҳолатни ташкил этади. Беморлар 2014-2016 йиллар давомида кузатилди.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1.Произведение Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева	10
1.2.Клинико – патогенетические аспекты хроническая болезнь	11
1.3. Алгоритм диагностики и лечения костной болезни почек	24
1.4.Принципы профилактики и лечения вторичный гиперпаратиреоз и других нарушений фосфорно-кальциевого обмена при 3 – 5 стадиях хронической болезни почек	33
Выводы к главе I	41
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Материалы исследования	44
2.2. Методы исследования	45
Выводы к главе II	48
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
3.1. Клинические показатели у больных с вторичном гиперпаратиреозом	49
3.2. Анализ зависимости уровня паратиреоидный гормон и маркеров костного метаболизма у пациентов с вторичном гиперпаратиреозом	54

3.3. Минеральная плотность кости у пациентов с хронической болезнью почек по данным рентгеновской денситометрии	56
Выводы к главе III	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ВЫВОДЫ	64
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	65
СПИСОК ОБУПЛИКОВАННЫХ РАБОТ	66
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	67

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКБ – адинамическая костная болезни

АК –альфакальцидол

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ФСП – фосфат связывающих препаратов

ГД – гемодиализом

ДРА –двухэнергитическая рентгеновская абсорбциометрия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КЩФ - костный изофермент щелочной фосфатазы

ИБС – ишемической болезнь сердце

МПК – минеральная плотностькости

ОП – остеопороз

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПОД - почечные (ренальные) остеодистрофии

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

РИА – радиоиммунныйанализ

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЩФ - щелочная фосфатаза

CaSR - кальций - чувствительный рецептор ОЩЖ

[Ca]x[P] –показатель общего кальция на фосфор

P - фосфор

VDR - рецептор к витамину D

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В настоящее время благодаря совершенствованию технологий экстракорпорального очищения крови и аллотрансплантации почки значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией ХБП. Однако качество жизни этих больных часто снижено из-за нарушения фосфорно-кальциевого обмена, приводящего к изменению метаболизма костной ткани и возникновению почечной остеодистрофии. Указанная патология возникает у больных с ХБП при снижении СКФ ниже 60 - 65 мл/мин, прогрессирует при нарастании уремии и остается одним из основных хронических осложнений ХБП.

По данным регистра Российского диализного общества, заместительную почечную терапию получают более 20 тысяч больных, страдающих терминальной стадией ХБП, из них 72% находятся на лечении ГД. Увеличение ежегодного прироста пациентов на заместительной почечной терапии в среднем на 10,5% и темпы роста числа больных с СД, который в настоящее время занимает первое место в структуре диализной службы развитых стран, делают проблему осложнений ХБП все более актуальной.

Неадекватный контроль уровня ПТГ часто ведет к развитию тяжелых осложнений, например, кальцифилаксии, а значения ПТГ выше 800 пг/мл ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой смертности.

Поскольку клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена коррелируют с длительностью анамнеза почечной недостаточности и в связи с трудностями лечения уже развившейся остеодистрофии, наиболее актуальной является профилактика указанных нарушений при начальных поражениях функции почек.

В связи с вышеизложенным, представляется важным изучить особенности нарушений фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и остеопороза при ВГПТ у пациентов страдающих СД 1 – 2 типов с ХБП на фоне ИБС.

Цель исследования – Изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена и остеопороза при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов страдающих СД 1 – 2 типов с 3 – 4 стадиями хронической болезни почек.

Задачи исследования:

1. Изучить соотношение различных форм почечных остеодинтрофии у пациентов с 3-4 стадиями ХБП с диабетом.
2. Исследовать показатели фосфорно-кальциевого обмена, ПТГ в зависимости от прогрессирования стадии ХБП.
3. Оценить минеральную плотность кости у больных с 3 – 4 стадиями ХБП по данным УЗИ остеоденситометрии и взаимосвязь нарушений костного метаболизма с гиперплазией околощитовидных желез у пациентов 3-4 стадиями ХБП по данным сцинтиграфии.

Научная новизна - Впервые определены особенности нарушений фосфорно – кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с СД1 на фоне ХБП и выявлено более частое (в 2,5 раза) развитие АКБ, а также более значимое снижение МПК у данной категории больных — у 60% пациентов на ГД с СД1 диагностирован ОП. Изучены взаимосвязи нарушений костного метаболизма с наличием гиперплазии ОЩЖ, выявленной при УЗИ. Осуществлен комплексный подход к терапии костных нарушений и других проявлений ВГПТ у пациентов с ХБП. Разработаны оптимальные дозы и режимы применения АК для коррекции ВГПТ в зависимости от исходного уровня ПТГ у пациентов с 3-5 стадиями ХБП.

Метод исследования - Клиническое наблюдение, биохимические и радиоиммунологические исследования, сцинтиграфия, остеоденситометрия.

Практическая значимость. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для выделения групп больных СД 1 и 2 типа с 3-4 стадиями хронической болезни почек и риском развития ВГПТ с остеопорозом.

Опубликованность результатов.

По теме диссертации опубликованы 3 печатных работ из них 1 статья и 2 тезиса.

Материалы по магистерской диссертации должны: на конференциях «Молодых ученых» РСНПМЦ Эндокринологии 2015г; на заседании EASD (в виде стенд. докл. 2016), прослушаны на межкафедральных семинарах (2017).

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 86 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 4 рисунками и 7 таблицами. Библиография включает 177 литературных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ш.Мирзиёв «О реформировании сферы здравоохранения»

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев на встрече с группой ведущих специалистов сферы здравоохранения 5 января 2017 года. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения. Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг. Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны «О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию

первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники. В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других.

Объявление 2017 года в нашей стране Годом диалога с народом и интересов человека имеет глубокий смысл. Ведь интересы человека в числе первоочередных включают вопросы его здоровья, возможность полного доступа к современным медицинским услугам. Президент нашей страны подробно остановился на предстоящей работе в этой сфере, ждущих своего решения проблемах. Медицинские работники – это стражи нашего здоровья. Народ должен доверять им, а они – завоевать доверие народа, подчеркнул Шавкат Мирзиёев.

В Указе Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 утверждена Государственная программа по реализации Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 - 2021 годах в «Год диалога с народом и интересов человека». Среди приоритетных направлений развития социальной сферы выделено совершенствование системы социальной защиты населения и охраны здоровья, повышение социально-политической активности женщин.

Реализация Стратегии действий станет мощным импульсом для поступательного движения Республики Узбекистан по пути реформирования и модернизации страны, построения правового и демократического государства с развитой рыночной экономикой, сильного

гражданского общества, обеспечения верховенства закона, безопасности и правопорядка, неприкосновенности государственных границ, межнационального согласия и религиозной толерантности в обществе[1.2].

1.2. Клинико – патогенетические аспекты хроническая болезнь почек

По данным эпидемиологических исследований, в последние годы в мире наблюдается значительный рост пациентов с хронической болезнью почек. Это определяется старением населения, увеличением распространенности артериальной гипертензии, СД и, соответственно, ростом числа пациентов с заболеваниями почек сосудистой природы [8,9,111]. Также отмечен рост числа случаев ХБП у лиц молодого и среднего возраста, что является причиной инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения. В связи с этим, врачам различных специальностей все чаще приходится заниматься лечением больных с ХБП. Одной из наиболее частых и трудных проблем, возникающих при лечении этих пациентов, является коррекция фосфорно-кальциевого обмена [3]. Указанные изменения приводят к нарушению регуляции всех звеньев электролитного обмена, клинические проявления которых у больных с ХБП сопоставимы по тяжести с гипертонической болезнью, анемией, сердечно-сосудистыми осложнениями, дислипидемией [19,37]. Почки играют важнейшую роль в экскреции различных метаболитов и обеспечении водно-электролитного и осмотического гомеостаза, участвуют в обмене белков, липидов и углеводов, регулируют гомеостаз кальция и фосфора в организме, являются органом - мишенью и местом деградации ПТГ [25]. Наряду с экскреторной и метаболической функциями, почки выполняют важные эндокринные функции, являются местом образования эритропоэтина и кальцитриола, принимают

активное участие в образовании гормона ангиотензина, секретируя фермент ренин. В проксимальных извитых канальцах почек образующийся в печени прогормон кальцидиол $25(\text{OH})\text{D}_3$ путем гидроксилирования по 1 атому углерода превращается в физиологически активный гормон - активную форму витамина D_3 (1-альфа, 25-дигидроксихолекальциферол [$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$] - кальцитрол). Этот стероид контролирует обмен кальция, стимулируя образование кальций связывающего II белка в кишечнике, способствует освобождению кальция из костей и регулирует его реабсорбцию в почечных канальцах [20]. Почки обладают большими компенсаторными возможностями и только при снижении численности нефронов до 30 % в организме происходит задержка мочевины, креатинина и других продуктов азотистого обмена и повышение их концентрации в сыворотке крови. Возникает ХПН - симптом комплекс, развивающийся в результате постепенной необратимой гибели массы действующих нефронов при любом прогрессирующем заболевании почек и приводящий к нарушению гомеостаза [19,3]. В рекомендациях, предложенных экспертами Национального почечного фонда США (NKF) K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002), введено понятие «хроническая болезнь почек», объединяющее все заболевания почек продолжительностью более 3 месяцев, характеризующиеся структурными или функциональными нарушениями со снижением или без снижения СКФ, которые могут прогрессировать с развитием терминальной ХПН [22]. Концепция ХБП расширяет понятие «ХПН» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия, замедлить прогрессирование почечной недостаточности и снизить нарастающую частоту терминальной ХПН [2].

При терминальной стадии ХБП программный гемодиализ и трансплантация почки остаются основными методами лечения больных.

ГД основан на диффузии из крови через полупроницаемую мембрану в диализирующий раствор мочевины, креатинина, мочевой кислоты и других веществ, задерживающихся в крови при уремии [30].

В настоящее время в мире жизнь более 1 миллиона больных продолжается благодаря ЗПТ и 2/3 из них проводят хронический ГД. Неуклонное увеличение популяции больных, получающих лечение ГД, связано как с увеличением продолжительности их жизни (нередко превышающей 30-40 лет на диализе), так и с пересмотром многих критериев, регламентирующих отбор больных. Практически упразднены почти все противопоказания к началу ГД, а обеспеченность "диализными местами" зависит от экономического положения страны [2].

С началом лечения ГД потребность в приеме многих лекарств отпадает. У больных уменьшаются симптомы сердечной недостаточности, легче купируются инфекционные осложнения, снижается артериальное давление. Существенным образом меняется диета больных. До начала лечения ГД и во время адаптивного периода больные получают диету с низким содержанием белка (40 г/сут). По мере улучшения состояния пациентов диету расширяют, приближая по своему составу и калорийности к диете здоровых лиц. Только при соблюдении этого условия восполняются происходящие во время ГД потери аминокислот через диализную мембрану и поддерживается положительный азотистый баланс.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хроническая болезнь почек

В настоящее время благодаря совершенствованию технологий экстракорпорального очищения крови и аллотрансплантации почки значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией ХБП. Однако качество жизни этих больных часто снижено из-за нарушения фосфорно-кальциевого обмена,

приводящего к изменению метаболизма костной ткани и возникновению почечной остеодистрофии. Указанная патология возникает у больных с ХБП при снижении СКФ менее 60 мл/мин, прогрессирует при нарастании уремии и остается одним из основных хронических осложнений ХБП [36,72,115,116,3,136].

Увеличение ежегодного прироста лиц на ЗПТ в среднем на 10,5% делают проблему осложнений ХБП все более актуальной [8,9]. Фиброзный остеит, наблюдающийся при ВГПТ, является самой тяжелой по своим последствиям костной патологией, значительно ухудшая состояние пациентов и отдаленные результаты заместительной почечной терапии. По данным различных авторов, распространенность ВГПТ при терминальной стадии ХБП в 90-е годы XX века составляла от 43 до 90% [11,39,107,3,151,162]. В настоящее время отмечено изменение доли различных остеопатий и тенденция к снижению ВГПТ, который, тем не менее, составляет 25-50% всех нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП [39,3]. Как показывают последние исследования, неадекватный контроль уровня ПТГ часто ведет к развитию тяжелых осложнений, например, кальцифилаксии, а значения ПТГ около 85 пг/мл ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой смертности [35,47,63,104,108,127,136].

Таким образом, висцеротоксичность ПТГ, в сочетании с его повреждающим действием на кости, вносит прямой вклад в развитие многих патологических состояний у больных с ХБП, которые не прогрессируют при снижении уровня паратиреоидного гормона [35].

Очевидно, что своевременный и адекватный контроль нарушений гомеостаза кальция и фосфора является необходимой предпосылкой предупреждения и лечения ВГПТ. Поскольку клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена коррелируют с длительностью анамнеза почечной недостаточности и в связи с трудностями лечения уже развившейся остеодистрофии, наиболее

важной представляется профилактика указанных нарушений при начальных поражениях функции почек у до диализных пациентов, в том числе страдающих СД [57].

Физиология и механизм действия паратиреоидный гормон на кость

В околощитовидных железах человека исходно синтезируется препаратиреоидный гормон, состоящий из 115 аминокислот, который в течение 1 минуты распадается с образованием пропаратиреоидного гормона, состоящего из 90 аминокислот. Из пропаратиреоидного гормона, в свою очередь, образуется биологически активный паратиреоидный гормон, содержащий 84 аминокислоты (ПТГ 1-84), который циркулирует в тканях [88].

В печени, почках, костях и ОЦЖ биологически активный ПТГ распадается на С-концевой (карбокситерминальный), срединный и N-концевой (аминотерминальный) фрагменты. Биологической активностью обладает N-концевой фрагмент молекулы [142,153]. Экспериментальный синтез большого количества фрагментов ПТГ показал, что аминотерминальный фрагмент ПТГ, содержащий первые 34 аминокислоты - ПТГ (1-34) - имеет такой же биологический эффект, как и ПТГ 1-84 [132,139,141]. В костях ПТГ (1-34) с высокой аффинностью связывается со специфическим G – протеином, ассоциированным с паратгормон-подобным пептид рецептором (PTH/PTHrP) [97,140]. Хотя имеются новые достижения в понимании молекулярных и клеточных событий, ассоциирующихся с активностью ПТГ рецептора, полная картина механизмов изменения костного формирования при воздействии ПТГ 1-34 остается неизвестной. К настоящему времени показано, что интермитирующее воздействие ПТГ стимулирует костеобразование на трабекулярных и кортикальных костных поверхностях за счет увеличения количества и активности остеобластов [66,68,93,101,133,154,157]. Это приводит к преобладанию

костного формирования над костной резорбцией на индивидуальных ремоделирующихся участках. Напротив, постоянное и значительное увеличение эндогенного ПТГ, встречающееся при гиперпаратиреозе, может приводить к преобладанию резорбции кости над костеобразованием и снижению минеральной плотности скелета [67,90,152].

Патогенез вторичный гиперпаратиреоз при хроническая болезнь почек

Уменьшение массы действующих нефронов уже при начальных стадиях ХБП ведет к гиперфосфатемии, связанной с нарушением экскреторной функции почек. Единственный путь поступления фосфатов в организм — всасывание в кишечнике, которое, как и всасывание кальция, регулируется D-гормоном - кальцитриолом. На содержание фосфатов в крови у пациентов с ХБП влияют следующие факторы: остаточная функция почек, потребление фосфатов с пищей, применение фосфатсвязывающих препаратов (ФСП), способность организма усваивать фосфор, чувствительность костей к ПТГ, степень дефицита D-гормона и лечение активными метаболитами витамина D, частота, продолжительность и эффективность диализа, баланс между деградацией и синтезом протоплазмы, скорость костного ремоделирования, количество потребляемых солей кальция, парентеральное питание и ряд других [36].

Гиперфосфатемия стимулирует пролиферацию и секрецию ОЦЖ и уменьшает активность альфа-гидроксилазы в почках, что наравне с уменьшением количества функционирующих нефронов вызывает дефицит образования кальцитриола [159]. При его недостатке не достигается адекватный антипролиферативный эффект на ОЦЖ и нарушается апоптоз паратиреоцитов [148].

Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ . через кальций-чувствительные рецепторы (CaSR), представленные в ОЦЖ,

количество и чувствительность которых уменьшаются при ХБП. Гипокальциевая диета у пациентов на ГД, а также нарушение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте из-за недостатка кальцитриола способствуют гипокальциемии [18] и возникновению отрицательного кальциевого баланса, который увеличивает секрецию ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости, а в ряде случаев ведет к развитию остеопороза [129]. При прогрессировании ХБП усиливается дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЦЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность костей скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Определенная роль в генезе гипокальциемии, связанной со снижением всасывания кальция в кишечнике, отводится кальций связывающему белку, обнаруженному на поверхности микро ворсин клеток слизистой тонкого кишечника [126]. При исследовании всасывания кальция в кишечнике у больных с ХБП показано, что этот процесс замедляется при снижении СКФ до 20-30 мл/мин и повышении уровня креатинина >230 мкмоль/л. В связи с этим было высказано предположение, что нарушение обмена кальция и поражение костей при ХБП обусловлены приобретенной резистентностью к физиологическому действию кальцитриола, стимулирующего всасывание кальция в тонком кишечнике и отложение его в остеонной ткани [36]. Гипокальциемия при ХБП характеризуется значительным снижением уровня ионизированного (физиологически активного) кальция, что, вероятно, вызвано развивающимся метаболическим ацидозом, в результате которого образуются малодиссоциирующие комплексы кальция с накапливающимися в плазме крови кислотами — лимонной, серной, фосфорной и др.

Длительная стимуляция ПТГ приводит к гиперплазии ОЦЖ, которая

включает в себя клеточную трансформацию ОЦЖ с агрессивным ростом и ограничением экспрессии рецепторов к витамину D (VDR) и CaSR. При этом размеры ОЦЖ могут превышать норму в 10-50, а иногда - и в 100 раз. Нередко, несмотря на значительную гиперфункцию ОЦЖ, содержание кальция в крови больных с ХБП снижено [36]. Эти изменения способствуют повышенной секреции ПТГ и нарушению гомеостатического контроля уровня кальция, фосфора и витамина D.

С течением времени в гиперплазированных ОЦЖ появляются клетки, автономно продуцирующие ПТГ, и развивается третичный гиперпаратиреоз с аденоматозной трансформацией ОЦЖ. Основным диагностическим симптомом третичного гиперпаратиреоза является гиперкальциемия (при отсутствии передозировки препаратов кальция и витамина D), так как именно гиперкальциемия указывает на отсутствие отрицательной обратной связи в выработке ПТГ ОЦЖ.

При выраженной гиперплазии ОЦЖ с помощью терапии препаратами витамина D практически не достигаются целевые значения кальция, фосфора и ПТГ, т.к. увеличение дозы препаратов часто ведет к гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что существенно ограничивает их применение при ВГПТ. Снижение экспрессии как CaSR, так и VDR, также способствует выходу из-под регуляторного влияния кальция и кальцитриола активности ОЦЖ [76,84,177].

Определенная роль отводится полиморфизму VDR: некоторые генотипы, кодирующие структуру VDR, ассоциируются с более частым развитием ВГПТ [4,74,177]. Нарушение баланса ростовых факторов и ингибиторов клеточного цикла (aFGF, PTHrp, TGF, p21WAF1, C1P1) наравне с мутациями генов, связанными с моно- и поликлональным ростом, также рассматриваются как возможные причины возникновения ВГПТ [71,73,83,119,165]. В регуляции уровня ПТГ имеет значение и длительно существующая гипо- и гипермагниемия, которая увеличивает

или уменьшает его концентрацию в крови подобно ионизированному кальцию [36].

Кальций-чувствительные рецепторы околощитовидная железа

ОЩЖ играют главную роль в поддержании уровня кальция в крови в очень узком диапазоне. Этот процесс происходит путем поминутного выброса ПТГ в ответ на изменения уровня кальция в сыворотке, что приводит к соответствующей динамике экскреции кальция с мочой, костной резорбции и костеобразования, метаболизма витамина D и абсорбции кальция из кишечника. Эти адаптивные механизмы активируются через имеющийся на поверхности главных клеток ОЩЖ CaSR в ответ на изменение потенциала из клеточных мембран при малейших колебаниях уровня ионизированного кальция в крови [50].

Помимо ионов кальция, аффинные свойства к CaSR имеются и у ряда би- три- и поливалентных катионов *in vitro*, таких как магний, барий, гадолиний, лантан и стронций [79]. Кроме того, CaSR также чувствителен к бикарбонатам и ионному потенциалу клеток ОЩЖ [69,144]. Физиологическая роль взаимодействия CaSR с другими ионами неизвестна.

Мутации в CaSR гене приводят при гомозиготности к тяжелому наследственному неонатальному гиперпаратиреозу, а у гетерозигот — к доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии. При повышении чувствительности CaSR к кальцию возникают гиперкальциемия и гипокальцурия из-за повышенной секреции ПТГ, не соответствующей уровню кальция сыворотки, и не зависящего от ПТГ роста реабсорбции кальция в почечных канальцах [46]. Некоторые мутации CaSR снижают его чувствительность, приводя к аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальциурии, при которой увеличение экскреции кальция почками часто приводит к их выраженной патологии [52,53,137,138]. Наблюдаются фенотипические вариации всех этих

изменений, при которых имеются минимальные нарушения в контроле кальциевого баланса, что, однако, совместно с другими факторами может приводить к изменению экскреции кальция и играть роль в образовании кальциевых камней в почках [174]. CaSR впервые был выделен Brown и др. в 1993 г. из ОЩЖ крупного рогатого скота, что предоставило ценную информацию о механизмах гомеостаза внеклеточного кальция [103]. До 1993 г. основная роль в поддержании баланса внеклеточного кальция отводилась таким гормонам, как ПТГ, 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитонин. Однако основной механизм, реагирующий на минимальные колебания концентрации внеклеточного кальция, стал понятен только после открытия CaSR. Это первый рецептор, где роль природного лиганда выполняет ион, а не пептидный гормон, гликопротеин или внеклеточное органическое вещество. Он состоит из 1078 аминокислотных остатков, связан с G-белком, встроен в мембраны клеток ОЩЖ и почечных канальцев [79,103]. Процессы, поддерживающие концентрацию кальция, включают 2 механизма — прямой (путем регулирования выведения кальция и воды) и непрямой (путем модулирования секреции ПТГ) [92]. Повышение концентрации циркулирующих ионов кальция приводит к конформационным изменениям в экстрацеллюлярном домене этого трансмембранного белка с дальнейшим преобразованием его в интрацеллюлярный сигнал, ингибирующий секрецию ПТГ и модулирующий процессы транспорта бивалентных ионов и воды в почечных канальцах [91,92].

В почках ПТГ, взаимодействуя со своим рецептором, стимулирует накопление цАМФ, увеличивает активность транспорта ионов кальция и магния, в то время как кальций через CaSR ингибирует активность апикальных калиевых каналов, приводя к уменьшению транспорта кальция и магния. Таким образом, происходит постоянная регуляция концентрации кальция в плазме [3,52,59,60,89,100,112,130,135].

Однако значение CaSR в ткани ОЩЖ выходит за рамки своей традиционной роли в качестве модулятора регуляции кальцием секреции ПТГ и включает другие ключевые компоненты функционирования ОЩЖ, аномалии которых часто встречаются при состояниях, характеризующихся повышенной активностью ОЩЖ, таких, как гиперпаратиреоз. Эти изменения включают в себя нарушения транскрипции гена ПТГ и синтеза гормона, а также увеличение ОЩЖ в результате их гиперплазии [86].

Известно, что CaSR - ген, расположенный на 3 хромосоме, при повышении уровня экстрацеллюлярного ионизированного кальция блокирует экспрессию генов гормона ОЩЖ и ключевого фермента его активации. Кальций также ~>9 влияет на стабильность мРНК препро-ПТГ. На посттранскрипционном уровне выработка ПТГ регулируется *in vivo* кальцием преимущественно путем активации через CaSR пострецепторного Cq-белка и увеличения концентрации кальция в цитозоле, блокирующего функцию главных клеток [93,123,149,150,158,175]. В аденомах ОЩЖ и при их гиперплазии выявляется уменьшение количества как VDR, так и CaSR в ткани желез [76,103,118,176]. Эти изменения могут участвовать в нарушениях регуляции клеточного цикла главных клеток и их моноклонального роста в паратиреоидной ткани [176]. При увеличении ОЩЖ заметно возрастает их возможность синтезировать большее количество ПТГ и осуществлять выброс его в общий кровоток в ответ на соответствующие стимулы [86]. Уменьшение количества CaSR на 30-70% и более было определено иммуногистохимическими методами как в аденомах ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, так и в гиперплазированной ткани ОЩЖ у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП [103]. Таким образом, CaSR играет центральную роль в регуляции уровня кальция и в патогенезе ВГПТ.

Особенности костной болезни почки пациентов с сахарным диабетом

В настоящее время во многих развитых странах (Германия, США, Япония) диабетическая нефропатия занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35-40% [2]. По данным регистра Российского диализного общества, прирост пациентов с диабетическим нефросклерозом на ЗПТ в настоящее время составил 13,4% по сравнению с 7,9% в 2000-2004 годах и вышел на второе место в нозологической структуре у больных, начинающих лечение ГД [9].

У пациентов с СД и терминальной стадией ХПН может развиваться любая из выше перечисленных форм ПОД, но наиболее часто встречается АКБ [2,37,96,134,163,164]. При СД 1, прежде всего у пациентов, заболевших в детском и юношеском возрасте, значительно чаще, чем в популяции, развивается ОП еще до возникновения ХБП. Для пациентов с СД как 1, так и 2 типа, характерны диабетическая полинейропатия и остеоартропатия, которые вносят дополнительный вклад в клинику костно-суставных нарушений при развитии ХБП. Костные и минеральные нарушения у пациентов с СД могут быть вызваны прямым действием гипоинсулинемии или инсулинорезистентности в сочетании с гипергликемией на микроархитектонику костей и костного мозга, а также усугубляться конечными продуктами гликирования белков костного матрикса, патологическими цитокинами, продуктами адипокинов и их отрицательным эффектом на костные клетки, нарушенными нервно-мышечными и скелетными взаимодействиями [113].

Гистоморфометрические исследования костей при СД выявляют снижение количества костного вещества, уменьшение числа остеобластов и их активности, что проявляется замедлением синтеза и секреции коллагена и его предшественников, снижением скорости формирования остеоида и отложения новых минералов [24]. В

исследовании Dali P.J. et al. была выявлена большая частота переломов голеней, Jirkovska A. et al. определили снижение МПК в шейке бедра, Roe H. также диагностировал снижение минеральной плотности кортикальной кости у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой [67,62,98].

При СД наиболее уязвим кортикальный слой, который, как известно, вносит решающий вклад в сопротивляемость кости механическому воздействию. Возможно, этим объясняется несоответствие между имеющейся, но, как правило, небольшой потерей костной массы и значительной частотой переломов у больных с СД. Учитывая, что при гиперпаратиреозе больше страдает также кортикальный слой кости, у пациентов с СД и ВГПТ следует ожидать повышенную частоту переломов [34].

В настоящее время имеется достаточное количество исследований, посвященных оценке обмена костной ткани у больных СД, которые позволяют предположить, что улучшение гликемического контроля сопровождается увеличением скорости костного метаболизма [94]. Данные Olmos J.M. et al. свидетельствуют об усилении резорбции и понижении темпов костеобразования у пациентов с СД 1, Isaia G.S. et al. выявили повышение уровня маркеров костеобразования при неизменности маркеров резорбции при СД 2, а Miazgovski T. et al. получили достоверное повышение, как маркеров резорбции, так и формирования кости у больных с большой длительностью СД1 на фоне снижения МОК [4,44,45].

Возможные механизмы патогенеза остеопении при сахарный диабет

1 типа

Абсолютный дефицит инсулина снижает выработку остеобластами коллагена и ЦФ, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации. Также из-за дефицита инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) снижается активность остеобластов. Конечные

продукты гликозилирования могут усиливать резорбцию кости остеокластами [163]. Вследствие снижения секреции инсулина может иметь место недостаток активных метаболитов витамина D. Также, вероятно, подавлен синтез кальцитриола в почках. Это ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и усилению секреции и активности ПТГ, что, в конечном итоге, создает отрицательный баланс кальция в организме и усиливает резорбцию костной ткани.

Гипергликемия может оказывать различные неблагоприятные эффекты на костный метаболизм как у пациентов с СД1, так и с СД2. Глюкоза является главным источником энергии для остеокластов и может дозозависимо усиливать их активность *in vitro*. В дополнение, гипергликемия ведет к неферментному гликозилированию различных белков костей, включая коллаген 1 типа, что может нарушать качество кости [113]. Осложнения СД, такие, как микроангиопатия сосудистого русла костей, гипогонадизм, дефицит соматотропного гормона и низкая масса тела, встречающаяся при СД 1 типа, способствуют развитию остеопении [34,155].

Также имеет место усиление секреции глюкокортикоидов в ответ на гипогликемию, метаболический ацидоз (при декомпенсации СД) и частое сниженной физической активности у пациентов с хроническими осложнениями СД [2,28,134]. Кроме того, было обнаружено, что нефропатия на стадии протеинурии, диабетическая полинейропатия со снижением вибрационной чувствительности и снижение периферического кровотока связаны с низким уровнем МПК у пациентов с СД1 [113].

1.3. Алгоритм диагностики и лечения костной болезни почек

Методы диагностики и мониторинга почечные остеодистрофии

Диагностика ПОД основана на общепринятых клинических и рентгенологических методах, морфологическом исследовании костной ткани, а также на применении ряда специальных лабораторных и инструментальных исследований. Диагностический поиск при СД не отличается от методов исследования в популяции без диабета [37].

Лабораторная диагностика вторичного гиперпаратиреоза

Концентрацию сывороточного уровня общего кальция, фосфора и ПТГ необходимо измерять всем пациентам с ХБП при снижении СКФ менее 60 мл/мин, поскольку высоко обменную остеодистрофию можно предупредить [3,85].

Частота измерения этих параметров зависит от степени снижения СКФ (табл. 1).

Таблица 1.1

Частота измерения кальция, фосфора и паратиреоидный гормон в крови в зависимости от стадии хроническая болезнь почек

стадия ХБП	СКФ мл/мин	измерение Са и Р	измерение ПТГ
3	30-59	каждые 6 мес.	каждые 12 мес.
4	15-29	каждые 3 мес.	каждые 3 мес.
5	<15 или диализ	каждые 3 мес.	каждые 3 мес.

Если пациент получает терапию по поводу нарушений фосфорно-кальциевого обмена и повышения ПТГ, особенно активными метаболитами витамина D, значения кальция и фосфора в сыворотке крови необходимо измерять 1 раз в 1 мес. Целевые значения кальция,

фосфора и произведения кальция на фосфор - $[Ca] \times [P]$ в зависимости от стадии ХБП представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1.2

**Целевые значения общего кальция, фосфора и $[Ca] \times [P]$
в зависимости от стадии хроническая болезнь почек**

стадия ХБП	фосфор	корректированный Ca	$[Ca] \times [P]$
3-4	0,87-1,49 ммоль/л 2,7-4,6 мг/дл	нормы лаборатории	менее 4,4 ммоль/л менее 55 мг/дл
5	менее 1,78ммоль/л 5,5 мг/дл	2,1-2,37 ммоль/л 8,4-9,5 мг/дл	менее 4,4 ммоль/л менее 55 мг/дл

Таблица 1.3

**Целевые значения паратиреоидный гормон в зависимости от стадии
хроническая болезнь почек**

стадия ХБП	СКФ мл/мин	целевые уровни иПТГ
3	30-59	30-70 пг/мл (3,85-7,7 пмоль/л)
4	15-29	70-110 пг/мл (7,7-12,1 пмоль/л)
5	< 15 или диализ	150-300 пг/мл (16.5-33,0 пмоль/л)

Перечисленные исследования являются обязательными для выбора лечебной тактики и контроля терапии [3,36,37]. Методом выбора при оценке уровня ПТГ у пациентов с ХБП является определение интактного (1-84) ПТГ путем радио иммунологического анализа (РИА) или иммуногистохимического анализа - методом флюоресцирующих антител. В норме у здоровых людей уровень ПТГ равен 15-65 пг/мл (нг/л). Для поддержания процессаремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХБП, находящихся на ГД, содержание ПТГ в крови должно быть в 2-4 раза выше, чем у здоровых, и составлять примерно 150-300 пг/мл. Однако в настоящее время рассматривается вопрос о повышении оптимальных значений ПТГ по сравнению с нормативными в 1,5-7 раз у пациентов на ГД, а также определение не интактного, а биоактивного (1-7) ПТГ [3,48,143,171,173]. Наиболее информативным для прогноза тяжести ВГПТ является определение ПТГ, ЩФ, КЩФ, а также $[Ca] \times [P]$ в сыворотке крови [37].

Определение показателей костного метаболизма

Процессы костного ремоделирования могут непосредственно оцениваться путем исследования костных биоптатов из крыла подвздошной кости методом гистоморфометрии, что является «золотым стандартом» в диагностике. Однако инвазивность и низкая воспроизводимость не позволяют применять его в рутинной практике [3,36,37]. Биохимические маркеры костного метаболизма позволяют косвенно судить о скорости протекания или дисбалансе процессов костного ремоделирования. Костные маркеры отвечают на изменения в структуре кости гораздо быстрее, чем это фиксируется методами количественной оценки, и отражают итоговые изменения в губчатом и компактном веществе кости, что позволяет использовать маркеры метаболизма кости в целях мониторинга эффективности проводимого лечения [18].

Маркерами костеобразования являются остеокальцин, аминок- и карбокситерминальные пропептиды проколлагена I типа, ЩФ и ее костный изофермент, которые, как правило, повышены при ПОД с высоким костным обменом и снижены при АКБ [26,37]. Наиболее информативным маркером, пригодным для оценки динамики костных изменений, является КЩФ, определяемая радиоиммунным методом. ЩФ - это фермент, участвующий в транспорте фосфора через мембрану клеток. ЩФ содержится преимущественно в клетках костной ткани (остеобластах) и клетках печени (гепатоцитах), также в клетках почечных канальцев, слизистой кишечника и в плаценте. КЩФ выделяется в кровоток из остеобластов в ходе формирования кости и представляет собой универсальный маркер костного ремоделирования. Предполагают, что она участвует в созревании матрикса и его минерализации. Специфичность КЩФ, а также ряд характеристик ее метаболизма, таких, как время полужизни в крови, составляющее 1-2 дня, и отсутствие метаболизма в печени, приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов.

Также получена корреляция между уровнем КЩФ в крови и данными инвазивных методов исследования формирования кости у человека (гистоморфометрией и кинетикой радиоактивного кальция в организме). Значительное увеличение активности КЩФ в сыворотке крови наблюдается при повышенной активности остеобластов, в том числе при гиперпаратиреозе. При устранении патологического процесса уровень КЩФ в сыворотке крови нормализуется позднее, чем уровни кальция и фосфора, примерно в те же сроки, что и рентгенологические показатели [16,18,56,61,64].

При увеличении значений КЩФ прогностическая ценность повышения ПТГ более 300 пг/мл в диагностике высокообменной костной патологии (характерной для ВГПТ) возрастает с 84% до 94%. Напротив, сниженные значения КЩФ в сочетании с низким ПТГ

являются лучшим диагностическим маркером АКБ [3]. Вряде исследований выявлены корреляционные связи между уровнями ЩФ и КЩФ, а также остеокальцином и другими маркерами костеобразования у пациентов с ХБП [117].

К маркерам костной резорбции, определяемым в сыворотке крови, относятся тартрат - резистентная кислая фосфатаза и С - концевой телопептид коллагена 1 типа - Р-СТх (СТх), а также определение пиридинолина, дезоксипиридинолина, N-концевого телопептида в моче натошак и определение экскреции оксипролина с мочой [25,55]. Карбокситерминальные тело пептиды являются фрагментами коллагена I типа, попавшими в кровоток из зоны резорбции кости, и их концентрация в сыворотке тесно коррелирует со скоростью резорбции кости и данными гистоморфометрии [16,18,40]. Выявлена корреляционная зависимость СТх с уровнем ПТГ у пациентов уже на додиализной стадии ХБП [147], однако исследование указанных маркеров пока имеет лишь теоретическое значение.

Поскольку ускоренный костный метаболизм является потенциальным фактором риска остеопоротических переломов, определение биохимических маркеров ремоделирования имеет большое клиническое значение у пациентов с нарушением фосфорно-кальциевого обмена [172]. В ряде исследований были прослежены достоверные отрицательные корреляции между маркерами резорбции СТх и маркерами формирования ЩФ и КЩФ с одной стороны, и МПК поясничного отдела позвоночника и/или шейки бедра с другой. При этом, если повышенные СТх или КЩФ сочетаются со сниженной МПК и (или) предшествующими переломами, риск возникновения новых переломов возрастает в 2-2,5 раза [77,78,99,101,160].

Инструментальные методы выявления патологии костной системы

Многочисленные исследования популяции больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, демонстрируют, что эти

пациенты имеют высокий риск развития переломов. Так, по данным Stehman – Bren CO. et all. [161], риск перелома шейки бедра у мужчин в 4,4, а у женщин в 4 раза выше, чем в основной популяции. Частота переломов поясничных позвонков в 2,4 раза выше у мужчин с терминальной стадией ХБП, имеющих уровень ПТГ менее 61 пг/мл, по сравнению с мужчинами, у которых активность ПТГ составляет от 62 до 202 пг/мл [44,60,170].

Поскольку механическая прочность и риск переломов кости, в значительной степени, определяются количеством минерализованного матрикса, оценка МПК имеет большое клиническое значение [38,99]. ПТГ оказывает различные эффекты на составляющие костной ткани: анаболический - на губчатую и катаболический - на кортикальные отделы. Различия в плотности указанных отделов, превышающие 20%, являются характерным признаком гиперпаратиреоза [65,70,87,168]. ВГПТ, АКБ и остеомалация, являясь основными формами ПОД, могут приводить к уменьшению МПК [114].

Согласно данным гистоморфометрии биоптатов кости, у больных с уремией нормальные процессы ремоделирования костной ткани наблюдаются при активности ПТГ в 2 - 4 раза превышающей норму [143,173]. При более низком уровне ПТГ снижается метаболизм костной ткани и возникает риск развития АКБ. ВГПТ, особенно при уровне ПТГ выше 450-500 пг/мл, характеризуется ускорением процессов костного ремоделирования за счет усиления резорбции кости остеокластами и вторичной активацией остеобластов, вызывающих развитие фиброзного остеита [58,171].

Изменение МПК при ХБП во многом определяется полиморфизмом VDR. Как показано в работах Kochama K. et all., наибольшая частота остеопенического синдрома наблюдается у индивидуумов, имеющих В, А, t и f гаплотипы [105].

Показания к исследованиям костной системы при 3 – 5 стадии хроническая болезнь почек

1. Переломы костей при минимальной травме или без нее (патологические переломы), факторы риска ОП.
2. Повышение ПТГ более 300 нг/мл в сочетании с гиперкальциемией, повышением активности ЩФ, болями в костях, мышечной слабостью.

Методы исследования костной системы при хроническая болезнь почек[3]

1. Биопсия костной ткани с гистоморфометрическим анализом.
2. Рентгенография кистей, костей таза, тазобедренных суставов
3. Рентгеновская денситометрия проксимальных отделов бедренной кости, лучевой кости, по показаниям - поясничных позвонков.

Самым точным методом исследования для определения типа костной патологии, связанной с ХБП, является биопсия гребня подвздошной кости с двойной тетрациклиновой меткой и гистоморфометрическим анализом кости. Однако этот метод инвазивен, доступен единичным медицинским учреждениям в нашей стране, а у пациентов с СД чреват осложнениями [3,36,37,].

Среди неинвазивных методов оценки МПК наибольшее распространение получила костная денситометрия, в особенности двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), из-за ее высокой точности, скорости исследования и низкой лучевой нагрузки [54,102]. Остеоденситометрия выявляет снижение костной плотности при потерях массы кости 2-5%, являясь ранним диагностическим тестом. При костной болезни почек наиболее информативна ДРА с измерением МПК в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, т.е. в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани. Рентгенологическое исследование костей не является информативным в оценке костных изменений, связанных с ХБП, однако оно позволяет выявлять признаки

гиперпаратиреоза, выраженные кальцификацию в сосудах, ОП или остеомалицию и костные изменения при амилоидозе [36]. Стандартная рентгенография имеет чувствительность приблизительно 60% и специфичность 75% для идентификации фиброзного остеита [3].

Использование рентгенографии скелета в сочетании с рентгеновской морфометрией дает значительно больше объективной информации по оценке ОП и его осложнений и позволяет провести, при необходимости, дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костях, в том числе выявить характерные костные признаки гиперпаратиреоза [7,26,23,75,80]. Костные потери при гиперпаратиреозе сначала выявляются в периферическом скелете в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Развивается эндостальная резорбция и происходит расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. При тяжелом и длительно текущем гиперпаратиреозе могут выявляться субпериостальная резорбция и акроостеолиз, характерные для фаланг пальцев кисти и участки просветления в длинных костях, называемые литическими полями или кистами. В итоге могут возникнуть патологические переломы костей и деформация скелета [28,87].

Методы визуализации околощитовидная железа

Топическую диагностику ОЩЖ проводят при подозрении на их гиперплазию или третичный гиперпаратиреоз с помощью УЗИ, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, радионуклеидных методов. Инвазивные методы диагностики, такие, как пункция ОЩЖ под контролем УЗИ, селективная ангиография, флебография, лимфография и др., обычно не используют при постановке диагноза у пациентов с ХБП [14]. Многие исследования показали, что сцинтиграфия с ⁹⁹-технецием-сестамибиом является предпочтительным методом в диагностике поражения ОЩЖ, имеет высокую

чувствительность и прогностическую значимость. Сцинтиграфия с технецием, по данным ряда авторов, обладает чувствительностью более 90% и специфичностью до 100%. Сцинтиграфия является также предпочтительным неинвазивным диагностическим методом при эктопическом расположении ткани ОЩЖ, хотя в данном случае его чувствительность не превышает 65%. Метод практически не имеет противопоказаний и не зависит от возраста пациента, его биохимических показателей, типичного либо эктопического расположения и размеров ОЩЖ [15,31,95].

Среди неинвазивных методов исследований УЗИ ОЩЖ, наряду с лабораторной диагностикой, позволяет выработать оптимальную тактику лечения ВГПТ и предположить, будет ли эффект от медикаментозной терапии, либо показано оперативное лечение [110,163,167,169]. УЗИ и сцинтиграфия являются взаимодополняющими методами, а их комбинация - оптимальной для предоперационного определения локализации поражения ОЩЖ [14].

Чувствительность УЗИ составляет от 34 до 95%, специфичность доходит до 99%. Результаты исследования в значительной степени зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике, массы, объема и локализации ОЩЖ. При массе одной ОЩЖ менее 500 мг и атипичном расположении чувствительность УЗИ существенно снижается [6,14,29,122,131].

В случае типичного расположения ОЩЖ они визуализируются как овальные или заостренные гипо- или анэхогенные структуры, ориентированные в краниокаудальном направлении, прилежат, как правило, к задней поверхности щитовидной железы, однако дистанцируются от нее [81,82]. Средние нормативные размеры одной ОЩЖ составляют 0,6х0,3х0,15 см, масса 20-50 мг, объем - 0,3х0,2х0,1 мл (см³). Объем четырех ОЩЖ с учетом коэффициента эллипсоидности в норме не превышает 0,012 мл (см³).

Показаниями к УЗИ ОЩЖ при 3-5 стадии ХБП являются уровень ПТГ выше 500 пг/мл, независимо от клинической картины заболевания, либо при выраженных клинических симптомах ВГПТ, независимо от значений ПТГ в сыворотке крови [3,37,166].

1.4. Принципы профилактики и лечения вторичный гиперпаратиреоз и других нарушений фосфорно-кальциевого обмена при 3-5 стадиях хроническая болезнь почек

До недавнего времени проблемам ВГПТ и других форм ПОД в нашей стране уделялось недостаточно внимания. Однако увеличение количества пациентов на ЗПТ, улучшение качества диализа и развитие трансплантологии ставят вопрос о более раннем контроле, профилактике и лечении нарушений минерального обмена и костного метаболизма. В настоящее время абсолютно эффективных и бесспорных методов коррекции указанных расстройств не найдено и ПОД следует стремиться выявлять на самых ранних стадиях развития ХБП, а также проводить профилактические мероприятия, направленные на сохранение нормальных показателей фосфорно - кальциевого обмена [2,37].

Контроль уровня фосфора в крови [2,3,13,19,37]

1. Ограничивать потребление фосфора (гипофосфатная диета) до 800-1000 мг/сут при гиперфосфатемии, а также при повышении ПТГ более целевых значений.

К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся: бобовые, белковые продукты (молоко и его производные, яйца, печень, лососевые рыбы, сардины, тунец), хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли), пиво, кола, кофе, шоколад, орехи. Однако в связи с тем, что пациенты, получающие

терапию диализом, должны потреблять достаточное количество белка, это затрудняет соблюдение ими строгой гипофосфатной диеты.

2. При неэффективности диетических ограничений назначают фосфатсвязывающие препараты (фосфат-биндеры), которые делятся на группу не содержащих металлы и препаратов на основе солей металлов. К последним относятся карбонат кальция, ацетат кальция (не доступен в России), гидроокись алюминия (токсичен), лантана карбонат - Фосренол (не доступен в России) и магнезия карбонат (плохо переносится пациентами). Не содержащим металлов фосфат-биндером является Севеламер.

Наиболее распространены и доступны в нашей стране кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты (ФСП). Суточная доза кальция (в пересчете на кальций-элемент) не должна превышать 2000 мг. Карбонат кальция назначают в начальной дозе 0,5-1,0 г элементарного кальция внутрь 3 раза в сутки во время еды (1 г карбоната кальция содержит 400 мг элементарного кальция). Дозу можно увеличивать каждые 2-4 недели под контролем уровня фосфора в крови до оптимальной дозы - 2,5 г/сут (максимальная доза элементарного кальция - 4,0 г/сут). Не следует применять цитрат кальция и другие препараты, в состав которых входит цитрат, так как они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике.

При тенденции к гиперкальциемии, выраженной кальцификации сосудов, препаратом выбора является Севеламер (Ренагель), назначаемый в дозе 800-1600 мг 3-4 раза в день.

3. При уровне фосфора в крови более 2,26 ммоль/л (7 мг/дл) возможно проведение короткого курса (3-4 недели) ФСП на основе алюминия (Альмагель и др.) с последующим переводом на другие ФСП, а также рассмотреть вопрос о более частом проведении диализа или увеличения длительности сеанса.

Контроль уровня кальция в крови [2,3,13,19,37]

При тенденции к гиперкальциемии или ее постоянном присутствии:

1. Уменьшить или отменить ФСП на основе кальция (если пациенты таковые получали).
2. Уменьшить дозы или отменить препараты витамина D или его активные метаболиты (если пациенты таковые получали).
3. При сохранении гиперкальциемии после отмены вышеуказанных препаратов на фоне повышенного ПТГ — провести УЗИ ОЩЖ и рассмотреть вопрос о третичном гиперпаратиреозе. Лечебная тактика - назначения цинакальцета HCl (Мимпары), при неэффективности или непереносимости - ПТЭ.
4. При гиперкальциемии на фоне низкого ПТГ (подозрение на АКБ) - снижение концентрации кальция в диализирующем растворе до 1,5-2,0 ммоль/л на 3-4 недели.

При клинических симптомах гипокальциемии (парестезии, судороги, ларингоспазм, бронхоспазм, положительные симптомы Хвостека или Труссо либо при повышении ПТГ выше целевых уровней на фоне гипокальциемии (кальций сыворотки ниже 2,1 ммоль/л/8,4 мг/дл), необходимо:

1. Дополнительно назначить соли кальция (карбонат кальция) в дозе до 2000 мг в день (в пересчете на кальций элемент).
2. Активные метаболиты витамина D.
3. По возможности использовать адекватную концентрацию кальция в диализирующем растворе (1,5 - 1,75 ммоль/л)

Применение активных метаболитов витамина D в терапии вторичный гиперпаратиреоз

Поскольку одним из ключевых факторов патогенеза ПОД является дефицит кальцитриола (D-гормона), назначение его аналогов является приоритетным в профилактике и лечении данного осложнения ХБП [2,3,13,19,37,].

Наиболее широкое применение получили препараты кальцитриол и АК. АК представляет собой молекулу холекальциферола, гидроксилированную в 1-м положении. После приема внутрь АК быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и путем реакции 25-гидроксилирования в печени превращается в кальцитриол. Таким образом, биотрансформация АК не требует гидроксилирования в почках, что позволяет использовать его у пациентов с почечной недостаточностью [10].

Кальцитриол стимулирует абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике и несколько повышает мобилизацию кальция из костей. Подавление секреции ПТГ кальцитриолом связано с прямым действием на транскрипцию гена ПТГ, а также с увеличением концентрации ионизированного кальция в крови и возрастанием количества кальциевых рецепторов на мембранах клеток ОЩЖ. Устраняя дефицит кальцитриола, активные метаболиты витамина D₃ разрывают порочный круг патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при ХБП [27]. Показания к применению активных метаболитов витамина D: гипокальциемия, ВГПТ, остеомалация, ХБП у детей, почечная недостаточность на фоне противосудорожной терапии, проксимальная миопатия.

Эти препараты не следует назначать при гиперфосфатемии и гиперкальциемии, больным с быстро прогрессирующей ХБП или лицам с низким индексом комплаентности. Произведение кальция на фосфор не должно превышать 70 мг/дл (6 ммоль/л), иначе резко возрастает риск метастатической кальцификации.

Дозы и режимы применения активных метаболитов витамина D зависят от тяжести ВГПТ, возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Различают следующие режимы введения: постоянный (ежедневный), интермиттирующий (прием препаратов во внедиализные дни или после сеансов диализа 3 раза в неделю), пульс-терапия - недельная доза препарата вводится 1-2 раза в неделю. Пульс-терапия

может осуществляться как пероральными формами, так и препаратами для внутривенного введения. Как постоянная, так и интермиттирующая схемы лечения одинаково эффективны для снижения уровня ПТГ [147]. Внутривенная пульс-терапия наиболее эффективна при тяжелых формах ВГПТ и уровне ПТГ более 600 пг/мл [3].

У пациентов с СД терапия АК требует тщательного мониторинга и своевременной коррекции доз препарата в связи с более частым и быстрым, чем у пациентов без СД, развитием АКБ на фоне лечения [2,37].

Лечение и профилактика адинамическая костная болезнь

К настоящему времени эффективные лечебные мероприятия не разработаны и основной акцент ставится на профилактике низкого костного обмена у пациентов с ХБП. Основные принципы профилактики и лечения АКБ [2,3,37]:

1. Ограничение применения препаратов кальция и алюминий - содержащих препаратов, связывающих фосфат.
2. Уменьшение доз или отмена активных метаболитов витамина D.
3. Поддержание концентрации кальция в диализирующем растворе на уровне 1,25 - 1,0 ммоль/л при гиперкальциемии.
4. При уровне фосфора больше 1,7-2,0 ммоль/л целесообразно отменить АК, снизить концентрацию кальция в диализирующем растворе, если доступно, применить новые фосфат-связывающие препараты. В настоящее время за рубежом применяют полимерный препарат Ренагель (Севеламер), не содержащий кальция и алюминия и способствующий эффективному снижению фосфора плазмы без риска развития гиперкальциемии или алюминиевой токсичности в дозе 800-1600 мг 3 раза в день.

Мониторирование лечения

В начале терапии АК или кальцитриолом и при подборе дозы препарата необходимо контролировать уровень общего и ионизированного кальция и фосфора плазмы каждые две недели, ПТГ -

1 раз в 3 месяца. Подбор дозы обычно занимает 4-8 недель, во время которых кальций плазмы стремится к повышению. При возникновении умеренной гиперфосфатемии и гиперкальциемии следует снизить дозу активных метаболитов витамина D в два раза, при выраженных повышениях фосфора и кальция в крови - временно отменить. В процессе лечения мониторинг плазменных уровней Са, Р, ЩФ - 1 раз в месяц, ПТГ – 1 раз в 6 месяцев [3,37].

Хирургическое лечение вторичный гиперпаратиреоз

У многих пациентов с ХБП ВГПТ удается контролировать стандартной фармакотерапией (ФСП, пероральное или парентеральное введение кальцитриола или АК) и диетическими ограничениями по содержанию фосфора. Однако у части пациентов эти меры не могут замедлить прогрессирование ВГПТ, и, несмотря на достигнутые успехи в консервативном лечении и наличие четко разработанных критериев его назначения и мониторинга, остается значительная когорта пациентов, резистентных к указанной терапии и нуждающихся в хирургическом лечении [199]. ПТЭ является эффективным методом лечения выраженного автономного ВГПТ, резистентного к медикаментозной терапии. Однако оперативное лечение ВГПТ является инвазивным методом, имеет 3—4% осложнений и 6—14% рецидивов [86]. Прогрессирование ВГПТ после оперативного вмешательства может быть связано с гиперплазией оставшейся ткани желез либо неудаленных добавочных ОЩЖ. Кроме того, приблизительно у 20% пациентов, которым была произведена тотальная ПТЭ с аллотрансплантацией кусочков гиперплазированных желез в мышцы плеча или предплечья, развивается возвратный гиперпаратиреоз, связанный с аллотрансплантатом [156].

Одним из показаний к ПТЭ при ХБП является гиперкальциемия - признак тяжелого или рефрактерного ВГПТ. Когда фосфорно-кальциевое произведение превышает нормальную величину - 4,4

ммоль"/л~ (40 при измерении кальция и фосфора в мг%) и достигает 6,5 (что наблюдается у 50% пациентов, находящийся на диализе), образуются кристаллы фосфата кальция, которые откладываются в различных органах и тканях (метастатическая кальцификация), в том числе в головном мозге, глазах, деснах, клапанах сердца, миокарде, легких, суставах, кровеносных сосудах, мягких тканях и коже [47]. Эти изменения способствуют гипертрофии и ишемии миокарда левого желудочка сердца, его дисфункции, развитию фатальных аритмий, митральной и аортальной недостаточности, что повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2,3].

Исследование Ganesh и коллег показало, что относительный риск внезапной смерти был выше у пациентов с уровнем ПТГ >495 пг/мл по сравнению с теми, у кого уровень ПТГ находился в диапазоне 91—197 пг/мл. Гиперфосфатемия также ассоциирует с увеличенным риском внезапной сердечно-сосудистой смерти. Пациенты с уровнем фосфора сыворотки > 6,5 мг% имели на 41% больший риск коронарной смерти и на 20% больший риск внезапной смерти по сравнению с пациентами с концентрацией фосфора сыворотки между 2,4 и 6,5 мг% [13].

Показания к паратиреоидэктомии

При ВГПТ с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ОЩЖ хирургическое вмешательство показано при одном из дополнительных перечисленных ниже симптомов [3,29,36,37,47]:

1. Постоянно повышенный уровень кальция в сыворотке крови.
2. Рост величины $[Ca] \times [P]$ в сыворотке крови выше 6,5 ммоль"/л" в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата.
3. Прогрессирующее поражение скелета, вызванное гиперпаратиреозом.

4. Постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с гиперпаратиреозом.

5. Кальцифилаксия и внескелетная кальцификация.

Также может быть использована нехирургическая ПТЭ, к которой относят чрескожные инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЦЖ под контролем УЗИ. Однако в настоящее время метод практически не применяется из-за малой эффективности.

Выводы к главе I

Приведенный обзор литературы, посвященный этиологии, патогенезу, диагностике и лечению различных форм костной болезни почек у пациентов с ХБП, свидетельствует как о значительных достижениях, так и о ряде нерешенных проблем в данной области. Широкое распространение метаболических остеопатий у пациентов уже на додиализной стадии ХБП значительно ухудшает их качество жизни и отдаленный прогноз заболевания.

Очевидно, что своевременный и адекватный контроль нарушений гомеостаза кальция и фосфора является необходимой предпосылкой предупреждения и лечения ВГПТ. Поскольку клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена коррелируют с длительностью анамнеза почечной недостаточности и в связи с трудностями лечения уже развившейся остеодистрофии, наиболее важной представляется профилактика указанных нарушений при начальных поражениях функции почек у до диализных пациентов.

В настоящее время, как в нашей стране, так и за рубежом, неуклонно увеличивается доля пациентов с СД в структуре гемодиализных больных. Однако существует мало работ, посвященных изучению нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма и особенностям их коррекции у данной группы пациентов.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучить особенности остеопенического синдрома, фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при ВГПТ у пациентов с ХБП на фоне СД и без диабета; оценить эффективность различных доз и режимов применения АК для коррекции ВГПТ; провести субъективную оценку самочувствия и скрининг для выявления депрессивных расстройств у пациентов с ХБП, исходно и на фоне лечения АК. Данная проблема обуславливает необходимость дальнейшего изучения клинических проявлений ВГПТ при ХБП и усовершенствования методов ранней диагностики и лечения этих больных.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Клиническая характеристика обследованных больных.

В исследование включены 215 больных от 19 до 70 лет, находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделениях диабетической нефропатии. Из них ВГПТ был выявлен у 70 пациентов и это составило 32,5% случаев. Срок наблюдения больных составил с 2014-2016 гг. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 30 лет.

Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от выраженности НМПК осложнений:

1-группа: 70(32,5%) больных с хронической болезни почек с нарушений минеральной плотности костной ткани осложнениями;

2-группа: 145(67,4%) больных с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной ткани осложнений (табл.2.1)

Таблица 2.1

Распределение больных в зависимости НМПК осложнений

Группы	Количество больных n=215	Мужчины n=100	Женщины n=115
1 группа – больные с хронической болезни почек с нарушений минеральной	n=70(32,5%)	n=33(47,1%)	n=37(52,8%)

плотности костной тканями осложнениями			
2 группа - больные с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной тканей осложнений	n=145(67,4%)	n=67(46,2%)	n=78(53,7%)

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с ХБП и нарушением костного метаболизма (National kidney foundation K/DOQI, 2003) [3], целевые диапазоны ПТГ в плазме крови для СКФ 30-59 мл/мин составляют 35-70 пг/мл, для СКФ 15-29 мл/мин - 70-110 пг/мл, для СКФ менее 15 мл/мин или диализа - 150-300 пг/мл. (табл.2,2)

Таблица 2.2

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1-группа	2-группа
Количество больных, п	70(32,5%)	145(67,4%)
Возраст, лет	56±3	52±4
Паратгормон пг\мл	84,2±2	67,8±3
Кальций ммоль\л	1,9±0,1	2,1±1,0
Фосфор ммоль\л	1,8±0,2	1,6±0,3

2.2. Методы исследования

Всем пациентам было проведено клиническое обследование, в котором особое внимание уделяли выявлению факторов риска остеопороза.

Лабораторные исследования

Биохимическое исследование крови проводилось всем пациентам исходно, затем 1 раз в месяц. Определяли уровень общего кальция (Ca) и фосфора (P) сыворотки на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами фирмы Roche, ионизированного кальция (Ca ион.)-ионоселективным методом на анализаторе Копе на базе лаборатории клинической биохимии РСНПМЦ Эндокринологии. У пациентов с 3-4 стадиями ХБП была изучена динамика креатинина сыворотки (1 раз в 3 месяца) и СКФ. СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) и приводилась к стандартной поверхности тела ($1,73 \text{ м}^2$): $[140 - \text{возраст}] \times \text{вес (кг)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times 1,21 \times 0,85$ [для женщин] $\times 1,73 \text{ м}^2$. Активность ПТГ (по интактной молекуле - иПТГ) измерялась электрохемилюминисцентным методом «ECLIA» на анализаторе Roche Elecsys 1010/20110 EI70 (норма 15-65 пг/мл) исходно, затем 1 раз в 3, 6 месяцев на базе лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа РСНПМЦ Эндокринологии.

Инструментальные методы исследования

Определение состояния костной ткани. Рентгеновская денситометрия МПК измерялась всем пациентам исходно и через 12 месяцев методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy «GE Lunar» в поясничном отделе позвоночника (L2-L4), шейке бедра, большом вертеле, общем показателе проксимального отдела бедренной кости (Neck, Trochanter, Total Hip), дистальных отделах и средней трети лучевой кости. ОП и остеопению диагностировали, используя рекомендации ВОЗ, по T- и Z- критериям в зависимости от

возраста: значения $-2,5$ SD или ниже расценивали как ОП, между -1 SD и $-2,5$ SD - как остеопению, учитывая минимальную величину T- или Z-критериев хотя бы в одной из исследуемых областей [109].

Общая оценка состояния здоровья, болевого синдрома и субъективных показателей нервно-психической сферы у пациентов с хроническая болезнь почек

Болевой синдром с указанием выраженности и локализации боли и субъективную оценку самочувствия оценивали по опроснику EQ5D, наличие и степень тяжести депрессии - по шкале Центра эпидемиологических исследований США CES - D (CenterforEpidemiologicStudies - Depression), переведенных и валидизированных в России [5,145,146]. Выявленные симптомы имеют различную диагностическую ценность, поэтому результаты тестирования, выраженные суммой баллов, отражают лишь скрининговую оценку и не могут быть приравнены к клиническому диагнозу, позволяющему учесть всю совокупность симптомов психического расстройства, наряду с их диагностической значимостью [17].

Для повышения приверженности к лечению все пациенты были мотивированы на соблюдение гипофосфатной диеты, прием фосфат связывающих препаратов и других лекарственных средств и мониторинг лабораторных показателей.

Статистических анализ полученных данных

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSSforWindows, 9 версия. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение исследуемых показателей в группе, медиан, 25 и 75 перцентилей. Для изучения взаимосвязи между показателями применяли метод корреляции Спирмена. Достоверность различий оценивали с помощью методов непараметрической статистики: U – теста Манна – Уитни – для 2 – х независимых выборок. H – критерия Краскела – Уоллиса – для сравнения 3 – х и более выборок. Для проверки

статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Достоверным считался уровень $p < 0,05$, при $0,05 < p < 0,1$ говорили о наличии тенденции. Многофакторный анализ проводили с помощью метода линейной регрессии. Площадь под ROC – кривой AUC (Area Under Curve) является агрегированной характеристикой качества классификации, не зависящей от соотношения цен ошибок. Чем больше значение AUC, тем «лучше» модель классификации.

Выводы к главе II

Таким образом, в основу исследования были положены данные обследования и лечения 70 пациентов с ВГПТ от 20 до 74 лет. Из них 37(52,8%) женщин и 33(47,1%) мужчин. Срок наблюдения больных составил с 2014-2016гг. Длительность заболевания составила от 6 мес до 30 лет. Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от выраженности НМПК осложнений:

1-группа: 70(32,5%) больных с хронической болезни почек с нарушением минеральной плотности костной тканью осложнениями;

2-группа: 145(67,4%) больных с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной тканей осложнений.

Средний возраст у больных с нарушениями минеральной плотности костной тканью осложнениями 56 ± 3 лет, а у больных с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной тканей осложнений 52 ± 4 лет.

В работе использовались следующие методы исследования: общеклинические исследования, биохимическое исследования, гормональные исследования, рентгенологическое исследования.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинические показатели у больных с вторичным гиперпаратиреозом.

Проведен анализ результатов клинического обследования 70 пациентов с синдромом вторичном гиперпаратиреоза.

В первую очередь, мы определяли причину развития синдрома гиперпаратиреоза. У пациентов с синдромом гиперпаратиреоза (n=70) причинами развития данного нарушения были. Процентное соотношение заболеваний, приведших к ХБП, соответствовало данным в общей популяции, за исключением СД, пациентов с которым было значительно больше, особенно среди лиц с 3-4 стадиями ХБП [18]. Высокий процент больных с СД обусловлен тем, что исследование проводилось на базе РСНПМЦ Эндокринологии, куда обращались пациенты по поводу СД и его осложнений, а также одной из целей работы - сравнить особенности течения ВГПТ у пациентов с СД на фоне ХБП.

Пациенты с СД и без диабета были сопоставимы по основным исследуемым параметрам. Осложнения СД были выявлены у всех пациентов с ХБП. На до диализной стадии диагностированы все стадии диабетической ретинопатии, на ГД - препролиферативная и пролиферативная стадии. Не выявлено корреляции между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и ПТГ ($p=0,67$), а также со СКФ ($p=0,53$) у пациентов с 3-4 стадиями ХБП. Оценка состояния глазного дна и функции периферической нервной системы не выявила зависимости между уровнем ПТГ и частотой развития диабетической ретинопатии

($p=0,65$, $p=0,12$) и диабетической дистальной полинейропатии ($p=0,78$, $p=0,34$).

Таблица 3.1

Характеристика обследованных пациентов, $n=215$ для отбора на научное исследование

Исследуемый параметр	1-группа - больных с хронической болезнью почек с нарушениями минеральной плотности костной ткани осложнениями		2-группа - больных с хронической болезнью почек без нарушений минеральной плотности костной ткани осложнений
Возраст	56±3		52±4
Пол(%)	М	46,6±1	48,2±1,3
	Ж	53,3±2,0	51,7±0,3
Длительность СД	13±4		9±3
Длительность ХБП	7±2		4±3
СКФ(мл\мин\1.73м2)	27,1±4,3		42,1±5,3
Паратгормон(10-65пг\мл)	84,2±2		67,8±3
Фосфор(0,81-1,62ммоль\л)	1,8±0,2		1,6±0,3
Кальций(2,1-2,6ммоль\л)	1,9±0,1		2,1±1,0
Щелочная-фосфатаза(64-306U\л)	368±10		264±6

Таким образом, пациенты на нуждающийся в ГД составляли 65,7% обследованных, среди них преобладали женщины (53,3%), пациентов с СД, длительность СД составляла от 1 до 18 лет, в среднем 13 ± 4 год.

Средний возраст всех пациентов ХБП при ВГПТ - 56 ± 3 лет, (min 19-max 70). Возраст пациентов без СД - 56 ± 3 лет, (min 19-max 70) статистически значимо не отличался, однако имелась тенденция, что пациенты с СД1 моложе ($p=0,001$).

Длительность ХБП при ВГПТ составила 7.0 лет (min 1,0-max 12,0), что отражено в таблице 3.2

Таблица 3.2

Длительность хроническая болезнь почек у пациентов с вторичный гиперпаратиреоз на момент включения в исследование n=70

длительность ХБП	количество обследованных, п (%)
до 1 года	15
1-5 лет	22
5-10 лет	20
> 10 лет	23

Среди диализных пациентов преобладали лица с небольшой продолжительностью заболевания и только 6,7% имели ХБП более 10 лет, в отличие от пациентов отобранных для ГД, где длительное течение болезни наблюдалось у 20,6% обследованных. 61,2% составили пациенты с небольшим сроком лечения ГД и только 7,4% получали ГД более 10 лет. Больные с СД характеризуются меньшей длительностью до диализного периода при ХБП по сравнению с пациентами без диабета, что подтверждается рядом авторов [3,28,33].

Уровень креатинина сыворотки и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с 3-4 стадиями хронической болезни почек

Понятие «хроническая болезнь почек» объединяет все заболевания почек продолжительностью более 3 месяцев, которые могут прогрессировать с развитием терминальной ХПН [22]. В соответствии с современными представлениями, уровни креатинина сыворотки крови во многих случаях не позволяют корректно оценивать состояние функции почек. Более предпочтительным мировые эксперты считают расчет скорости клубочковой фильтрации. Для этого обычно используется формула Cockcroft-Gault (Кокрофта-60 Голта) либо формула MDRD, представленная в исследовании «Модификация диеты при почечной патологии» (Modification of Diet in Renal Disease Trial), реже применяется формула расчета клубочковой фильтрации по уровню мочевины и креатинина сыворотки крови и мочи [3,106,124,125,128]. Диапазон референсных значений креатинина сыворотки в нашем исследовании составлял 62-106 мкмоль/л. СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта и приводилась к стандартной поверхности тела ($1,73 \text{ м}^2$) [21].

Пациенты были сопоставимы по исходному уровню креатинина и СКФ и находились преимущественно в 4 стадии хронической болезни почек, учитывая клинические рекомендации K/DOQI 2003. Согласно этой концепции, одобренной на съезде нефрологов России (Москва, 2005), до диализный период включает 3 (СКФ-30-59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) и 4 (СКФ-15-29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) стадии ХБП [128].

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек на момент включения в исследование

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с ХБП и нарушением костного метаболизма [3], целевые диапазоны для пациентов на ГД составляют для кальция 2,1-2,37 ммоль/л, фосфора-1,13-1,78 ммоль/л, кальций-фосфорного произведения — менее 4,4 ммоль²/л². В

нашем исследовании референсные значения для Са были 2,15-2,55 моль/л, для Са ион. - 1,03-1,29 моль/л, для фосфора - 0,87-1,45 моль/л, [Са]х[Р] менее 4,4 моль²/л². Целевые диапазоны для кальция у до диализных пациентов находятся в 64 пределах референсных значений, используемых в конкретной лаборатории, для фосфора обычно составляют 0,87-1,49 моль/л, для [Са]х[Р] менее 4,4 моль²/л². Исходные показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ВГПТ, не зависимо от наличия СД1, представлены в рисунке 3.1.1.

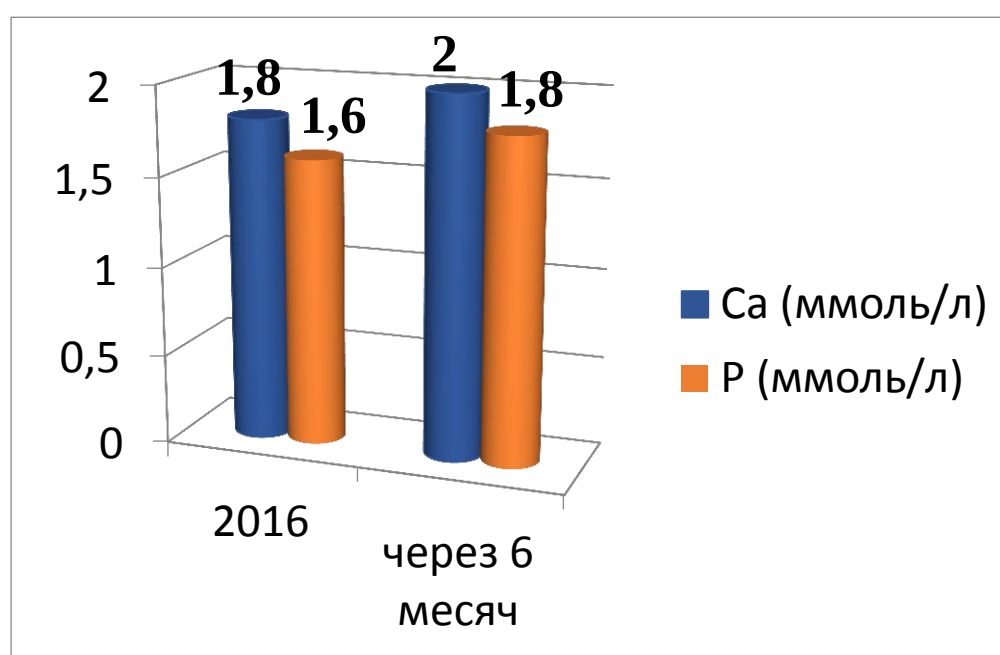


Рисунок 3.1.1. Показатели кальция, фосфора в крови через 6 месяцев у больных с хроническая болезнь почек

Пациенты на гемодиализ

Среди пациентов с ВГПТ на ГД (n=124) при включении в исследование у 19,4% (24 обследованных) было выявлено повышение значений Са крови, а у 15,3% (19) уровень Са в сыворотки крови был ниже референсных значений. В популяции больных одного из амбулаторных диализных центров г. Москвы гиперкальциемия составила 15%, а количество пациентов с гипокальциемией -20%, что

сопоставимо с данными нашего исследования [10]. Повышение содержания кальция в сыворотке крови, очевидно, связано с частичным переходом ВГПТ в третичный, а большой процент гипокальциемии можно объяснить отрицательным кальциевым балансом, свойственным ВГПТ [26]. Статистически значимое увеличение фосфора крови исходно выявлено у 58%(72) больных с ВГПТ ($p=0,003$), а уровень $[Ca] \times [P]$ превышал референсные значения у 48,4%(60) пациентов, что согласуется с данными ряда авторов [10,35,47].

3.2. Анализ зависимости уровня паратиреоидный гормон и маркеров костного метаболизма у пациентов с вторичный гиперпаратиреоз.

При анализе взаимосвязей между уровнем ПТГ и маркерами костного ремоделирования у пациентов с ВГПТ на ГД были выявлены достоверные прямые корреляции средней силы между уровнем ПТГ и значениями ЩФ.

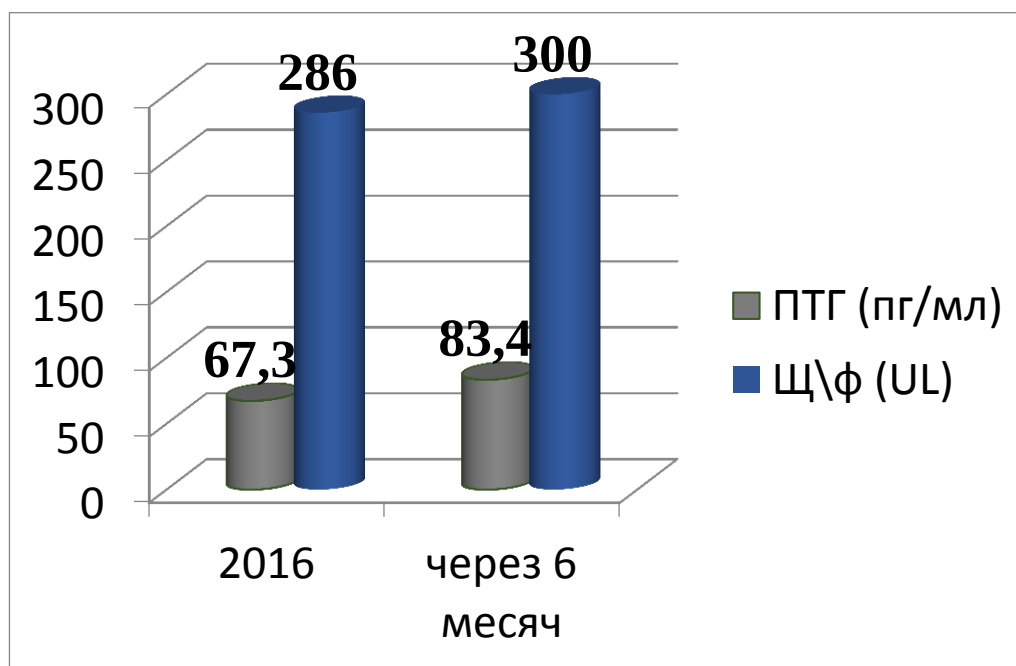


Рисунок 3.2.1. Показатели паратиреоидная гормона, щелочная фосфатаза через 6 месяцев у больных с хроническая болезнь почек

Таким образом, при анализе взаимосвязей между уровнем ПТГ и значениями общей и костной ЩФ и маркера резорбции кости СТх в плазме крови были выявлены статистически значимые прямые корреляции. Это косвенно указывает на ускорение костного ремоделирования при нарастании уровня ПТГ, что в ряде случаев приводит к тяжелым костным нарушениям и развитию фиброзного остеита, что согласуется с данными литературы [3,72].

Итак, у пациентов с 3-4 стадиями ХБП так же, как и у пациентов на ГД, при нарастании уровня ПТГ в плазме крови статистически значимо повышаются значения общей и костной ЩФ и маркера резорбции кости СТх. Это косвенно указывает на ускорение костного ремоделирования уже на до диализной стадии ХБП, что требует раннего выявления и своевременной коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у указанной группы пациентов [3,37,72]. Таким образом, при исследовании маркеров костного метаболизма у пациентов с 3-5 стадиями ХБП на момент включения в исследование выявлено сопряженное увеличение уровня ПТГ и значений ЩФ, КЩФ и СТх в сыворотке крови не зависимо от наличия СД1, что в ряде случаев приводит к тяжелым костным нарушениям и развитию фиброзного остеита. Это свидетельствуют о высокой специфичности данных показателей как маркеров ускоренного костного обмена при ВГПТ и требует раннего выявления и своевременной коррекции фосфорно-кальциевого обмена у указанной группы пациентов [3]. У больных с резко выраженным ВГПТ выявлены значимо более высокие значения ЩФ, КЩФ и СТх, что косвенно подтверждает высокую скорость костного метаболизма у пациентов с гиперпаратиреоидной остеодистрофией уже на додиализной стадии ХБП, несмотря на существующую резистентность скелета к

костнорезорбирующему влиянию ПТГ. В то же время, при предполагаемом низком костном обмене и АКБ уровни СТх и КЩФ снижены.

У больных с резко выраженным ВГПТ выявлены значимо более высокие значения ЩФ, КЩФ и СТх, что косвенно подтверждает высокую скорость костного метаболизма у пациентов с гиперпаратиреоидной остеодистрофией уже на додиализной стадии ХБП, несмотря на существующую резистентность скелета к костнорезорбирующему влиянию ПТГ. В то же время, при предполагаемом низком костном обмене и АКБ уровни СТх и КЩФ снижены. Анализ зависимости сывороточных значений ЩФ и КЩФ от уровня ПТГ выявлено, что при низких и нормальных значениях ПТГ данные показатели были в пределах референсных значений и резко повышались при уровне ПТГ более 85 пг/мл. В то время, как уровень СТх, в силу особенностей его метаболизма при ХБП, был исходно повышен (в меньшей степени у больных с СД1) и при прогрессировании ВГПТ еще возрастал в 1,5-3 раза.

3.3. Минеральные плотности кости у пациентов с хронической болезнью почек по данным рентгеновской денситометрии

Всем пациентам при первичном обследовании методом ДРА исследовали МПК в поясничных позвонках (L2-L4), проксимальном отделе бедра (Neck, Trochanter, Total Hip), а так же МПК средней трети и дистальных отделов лучевой кости (Radius 33%, Radius UD), измеряемую при подозрении на гиперпаратиреоз [7,26,30]. ОП и остеопению диагностировали по T и Z-критериям, используя рекомендации ВОЗ.

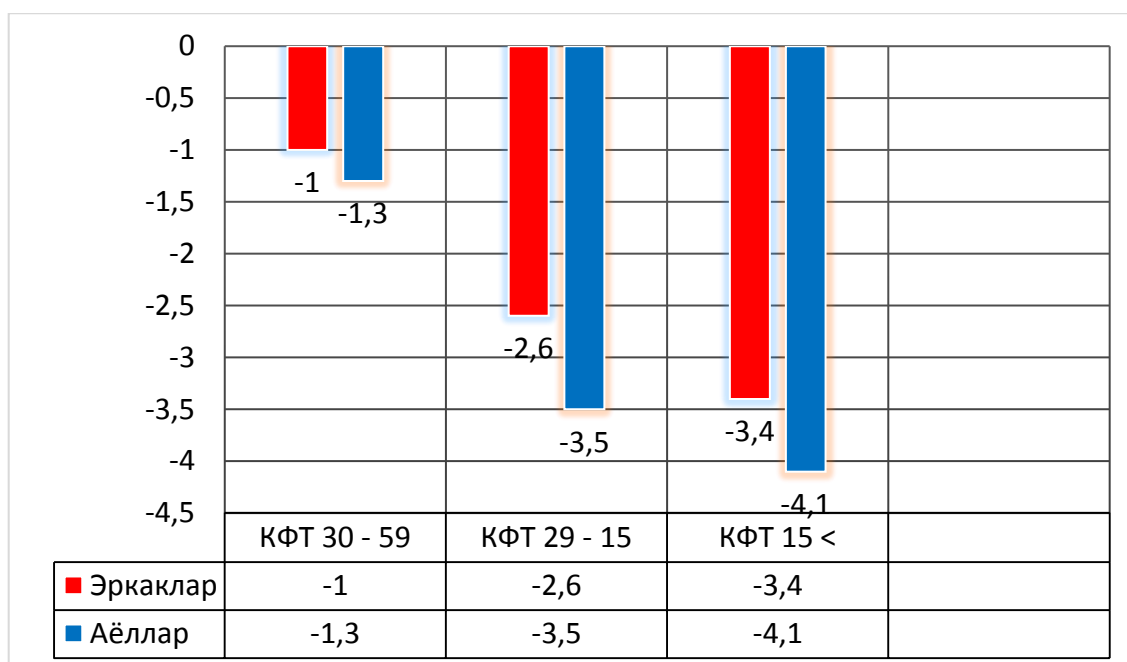


Рисунок. 3.3.1. Взаимосвязь скорости клубочковой фильтрации с Т – критерии при денситометрии

Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу диагностика остеопороза или остеопении основывалась на значениях Т-критерия — количества стандартных отклонений (SD) от возрастной нормы: показатель —2,5 SD и менее расценивался как остеопороз, Т-критерий $> -2,5$ SD и $\leq -1,0$ SD определял остеопению и Т – критерий $< -1,0$ SD был принят за норму. Снижении СКФ было отмечено привило увеличение частоте развитие остеопороза как у женщин так у мужчин.

Пациенты с 3-4 стадиями хроническая болезнь почек

У додиализных пациентов однако остеопения диагностирована у 50%, из которых пациенты с ВГПТ составили половину обследованных. При наличии СД1 ОП диагностирован у 10% пациентов, а остеопения - у 50%, как и у пациентов без СД, что отражено в (рис. 3.3.2.).

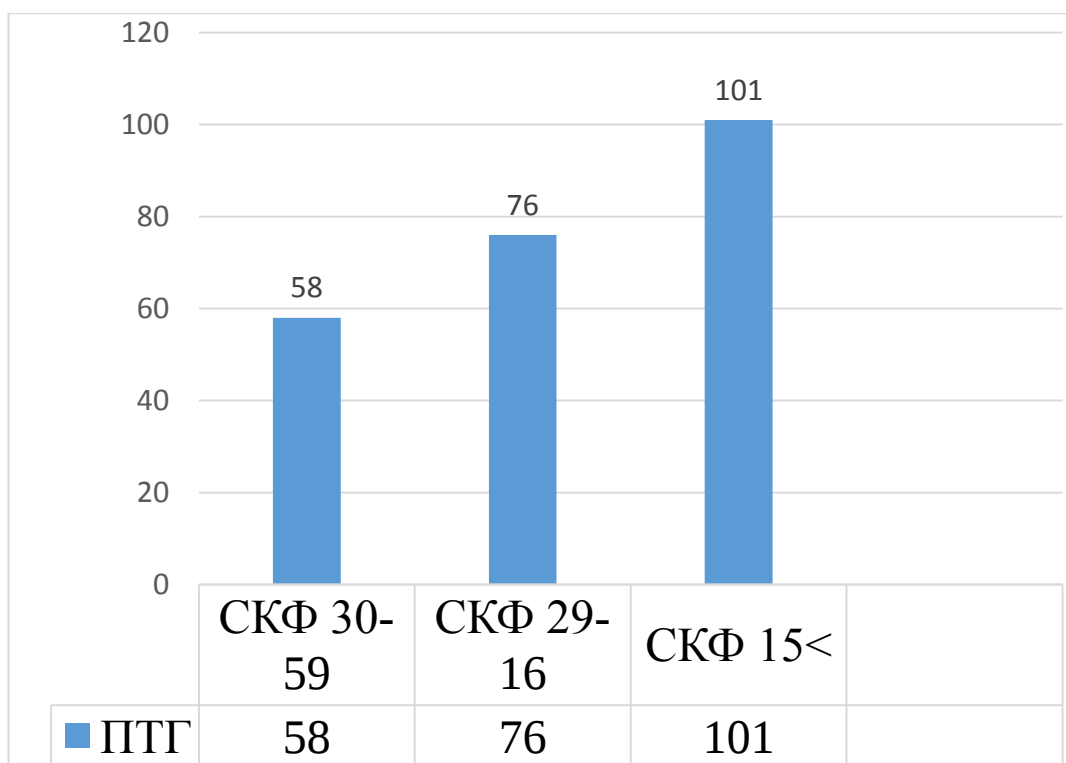


Рисунок 3.3.2. Взаимосвязь скорости клубочковой фильтрации с показателям паратиреоидного гормона в крови

Анализ зависимости минеральные плотности кости от возраста пациентов

При анализе зависимости МПК от возраста пациентов на гемодиализе в группе без СД1 выявлено снижение МПК с увеличением возраста, на что указывают и другие источники [42,43,48]. Так, у больных с ВГПТ в группах ПТГ3 ($p=0,006$) и ПТГ4 ($p=0,017$) снижение МПК с увеличением возраста было достоверным. В группе ПТГ1 ($p=0,28$) и ПТГ2 ($p=0,088$) статистически значимых корреляций не получено, но в группе ПТГ2 прослеживается тенденция к более молодому возрасту у пациентов без остеопороза. Среди пациентов на гемодиализе с СД ($n=7$) не обнаружено статистически значимого снижения МПК с увеличением возраста пациентов в каждой группе ПТГ ($p=0,73$, $p=0,98$, $p=0,85$ и $p=0,69$ соответственно). Это можно объяснить снижением МПК у

пациентов с СД1 еще до начала развития ХБП, учитывая обычно раннее начало СД1, его длительный стаж (в нашем исследовании $22 \pm 8,01$ год) и хроническое прогрессирующее течение [32,94,121,132].

Анализ субъективной оценки самочувствия пациентов с вторичный гиперпаратиреоз. Пациенты на гемодиализе

При исходном анализе оценки самочувствия пациентов использовалась шкала от 0 до 100% , где 100% - наилучший результат. Пациенты с ВГПТ на ГД ($n=70$) субъективно оценивали свое самочувствие на 50% из максимально возможных 100%, ($50,0$ ($10,0-100,0$) [$40,0;80,0$]) и статистически значимых отличий среди больных с СД1 и без СД выявлено не было ($p=0,082$). Однако имелась тенденция к субъективному ухудшению самочувствия пациентов с СД1 ($p=0,061$).

Пациенты с 3-4 стадиями хроническая болезнь почек

Среди до диализных пациентов с ВГПТ без диабета ($n=30$) при исходном анализе оценка самочувствия составляла $70,0$ ($30,0-95,0$) [$60,0;80,0$], а с СД1 ($n=22$) была значимо ниже: $57,5$ ($30,0-90,0$) [$40,0;70,0$] ($p=0,04$). Однако в целом до диализные пациенты оценивали свое самочувствие лучше, чем пациенты на ГД($p=0,037$).

Таким образом, в нашем исследовании у 38,2% пациентов с 5 стадией ХБП и у 45%) с 3-4 стадиями были определены признаки депрессии (по шкале депрессии).

Расстройства нервно-психической сферы выявлены уже при начальном снижении СКФ и наиболее выражены у пациентов с ВГПТ на фоне СД1.

Распространенность и степень тяжести депрессии у пациентов не зависела от уровня ПТГ.

Тяжесть болевого синдрома у пациентов с ХБП прямо коррелирует с уровнем ПТГ.

Пациенты на 3-4 стадиях ХБП с ВГПТ и СД1 субъективно оценивали свое состояние, как менее удовлетворительное, по сравнению с другими группами пациентов.

Выводы к главе III

Основной целью настоящего исследования было изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена и остеопенического синдрома при ВГПТ у пациентов с 3-5 стадиями хронической болезни почек.

В исследование включены 215 больных от 19 до 70 лет, находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделениях диабетической нефропатии. Из них ВГПТ был выявлен у 70 пациентов и это составило 32,5% случаев. Срок наблюдения больных составил с 2014-2016 гг. Длительность заболевания с СД составила от 6 мес до 30 лет. Длительность ХБП при ВГПТ составила 7.0 лет. Средний возраст у больных с нарушениями минеральной плотности костной ткани с осложнениями 56 ± 3 лет, а у больных с хронической болезнью почек без нарушений минеральной плотности костной ткани с осложнениями 52 ± 4 лет. Пациенты были сопоставимы по исходному уровню креатинина и СКФ и находились преимущественно в 4 стадии хронической болезни почек. При анализе взаимосвязей между уровнем ПТГ и маркерами костного ремоделирования у пациентов с ВГПТ на ГД были выявлены достоверные прямые корреляции средней силы между уровнем ПТГ и значениями ЩФ. Снижении СКФ было отмечено при увеличении частоты развития остеопороза как у женщин так у мужчин. Расстройства нервно-психической сферы выявлены уже при начальном снижении СКФ и наиболее выражены у пациентов с ВГПТ на фоне СД1. Распространенность и степень тяжести депрессии у пациентов не

зависела от уровня ПТГ. Тяжесть болевого синдрома у пациентов с ХБП прямо коррелирует с уровнем ПТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ результатов клинического исследования были положены данные обследования и лечения 70 пациентов с ВГПТ от 20 до 74 лет. Из них 37(52,8%) женщин и 33(47,1%) мужчин. Срок наблюдения больных составил с 2014-2016гг. Длительность заболевания составила от 6 мес. до 30 лет. Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от выраженности НМПК осложнений: 1-группа: 70(32,5%) больных с хронической болезни почек с нарушений минеральной плотности костной тканями осложнениями; 2-группа: 145(67,4%) больных с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной тканях осложнений. Средний возраст у больных с нарушений минеральной плотности костной тканями осложнениями 56 ± 3 лет, а у больных с хронической болезни почек без нарушений минеральной плотности костной тканях осложнений 52 ± 4 лет. Таким образом, пациенты наГД составляли 65,7% обследованных, среди них преобладали женщины (53,3%), пациентов с СД, длительность СД составляла от 1 до 18 лет, в среднем 13 ± 4 год. Средний возраст всех пациентов ХБП при ВГПТ - 56 ± 3 лет, (min 19-max 70). Возраст пациентов без СД - 56 ± 3 лет, (min 19-max 70) статистически значимо не отличался, однако имелась тенденция, что пациенты с СД1 моложе ($p=0,001$). Статистически значимое увеличение фосфора крови исходно выявлено у 58%(72) больных с ВГПТ ($p=0,003$), а уровень $[Ca] \times [P]$ превышал референсные значения у 48,4%(60) пациентов, что согласуется с данными ряда авторов. Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу диагностика остеопороза или остеопении основывалась на значениях Т-критерия — количества стандартных отклонений (SD) от возрастной нормы: показатель $-2,5$ SD и менее расценивался как остеопороз, Т-

критерий $> -2,5 \text{ SD}$ и $\leq -1,0 \text{ SD}$ определял остеопению и T – критерий $< -1,0 \text{ SD}$ был принят за норму. При анализе зависимости МПК от возраста пациентов на гемодиализе в группе без СД1 выявлено снижение МПК с увеличением возраста, на что указывают и другие источники [42,43,48]. Так, у больных с ВГПТ в группах ПТГ3 ($p=0,006$) и ПТГ4 ($p=0,017$) снижение МПК с увеличением возраста было достоверным. В группе ПТГ1 ($p=0,28$) и ПТГ2 ($p=0,088$) статистически значимых корреляций не получено, но в группе ПТГ2 прослеживается тенденция к более молодому возрасту у пациентов без остеопороза. Среди пациентов на гемодиализе с СД ($n=7$) не обнаружено статистически значимого снижения МПК с увеличением возраста пациентов в каждой группе ПТГ ($p=0,73$, $p=0,98$, $p=0,85$ и $p=0,69$ соответственно). Это можно объяснить снижением МПК у пациентов с СД1 еще до начала развития ХБП, учитывая обычно раннее начало СД1, его длительный стаж (в нашем исследовании $22 \pm 8,01$ год) и хроническое прогрессирующее течение. Среди до диализных пациентов с ВГПТ без диабета ($n=30$) при исходном анализе оценка самочувствия составляла $70,0$ ($30,0-95,0$) [$60,0;80,0$], а с СД1 ($n=22$) была значимо ниже: $57,5$ ($30,0-90,0$) [$40,0;70,0$] ($p=0,04$). Однако в целом до диализные пациенты оценивали свое самочувствие лучше, чем пациенты на ГД ($p=0,037$).

Основной целью настоящего исследования было изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена и остеопенического синдрома при ВГПТ у пациентов с 3-5 стадиями хронической болезни почек.

ВЫВОДЫ.

1. У больных с СД 1 и 2 типа, вторичный гиперпаратиреоз при СКФ ниже $65 \text{ мл/мин/1.73 м}^2$ встречается у каждого 5-го пациента.
2. При обнаружении вторичного гиперпаратиреоза у больных СД 1 и 2 типа с 3 – 4 стадиями хронической болезни почек в 100% случаев отмечается остеопороз и остеопения.
3. У больных СД 1 и 2 типа с 3 – 4 стадиями хронической болезни почек с выявлены вторичным гиперпаратиреозом показатели кальция и фосфора в пределах нормы (кальций – 1,9, фосфор – 1,8).
4. У пациентов с СД 1 и 2 типов 3 – 4 стадиях хронической болезни почек при значениях СКФ ниже $65 \text{ мл/мин/1.73 м}^2$ в плазме крови паратгормон повышался в среднем на $84,2 \text{ пг/мл}$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактику вторичного гиперпаратиреоза необходимо начинать при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1.73м².
2. Для диагностики и мониторинга лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек необходимо определение кальция, фосфора сыворотки, величины произведения кальция на фосфор (1 раз в 13 месяца), уровня паратиреоидного гормона, общей и костной щелочной фосфатазы (1 раз в 3-6 месяцев), измерение минеральной плотности бедренной и лучевой костей (1 раз в год), а также скорости клубочковой фильтрации на до диализной стадии (1 раз в 6 месяцев).
3. Динамика щелочной фосфатазы и ее костного изофермента может быть использована для оценки эффективности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек.
4. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез показано пациентам с хронической болезнью почек при уровне паратиреоидного гормона более 65 пг/мл либо при клинических симптомах вторичного гиперпаратиреоза, независимо от уровня паратиреоидного гормона.
5. Для повышения приверженности к лечению пациентов с хронической болезнью почек важная роль отводится выявлению депрессивных расстройств с целью их своевременной коррекции, а также индивидуальной работе с больными, мотивации на соблюдение гипофосфатной диеты, прием лекарственных средств и мониторинг лабораторных показателей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

- 1. «Соглом она ва бола йили»га багишланган «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуклари» республика илмий-амалий анжумани. Тезислар туплами. Тошкент,14 апрел, 2016. Назарова Н.С. Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов с хронической болезнью почек...227**
- 2. «Соглом она ва бола йили»га багишланган «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуклари» республика илмий-амалий анжумани. Тезислар туплами. Тошкент,14 апрел, 2016. Рихсиева Н.Ю., Назарова Н.С. Лечение больного с сахарным диабетом типа 2 осложненного с вторичным гиперпаратиреозом...261**
- 3. Poster number-1025. Secondary hyperparathyroidism and osteopenic syndrome in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2 and chronic kidney disease. Alikhanova N.M., Aykhodjaeva M.A., Nazarova N.S. 52-nd EASD Annual Meeting 12-16 September 2016**
- 4. Молодой учёный Международный научный журнал № 20 (124) / 2016 Айходжаева М. А., Назарова Н. С. Вторичный гиперпаратиреоз у больных сахарным диабетом при хронической болезни почек53**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева

- 1.Ш.М. Мирзиёев Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее Государство Узбекистан. Выступление на торжественной церемонии вступления в должность Президента Республики Узбекистан на совместном заседании палат ОлийМажлиса. – Ташкент, Ўзбекистон, 2016. – 56с.
- 2.Буюк келажагимизни мард ва олижаноб халкимиз билан бирга кураамиз. – Тошкент: «Ўзбекистон» НМИУ, 2017. – 488.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 3.Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. МИА, М., 2009 год, 482 с.
- 4.Aterini S., Salvador! M., Ippolito E. et al. The role of vitamin D receptor alleles in the secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients. J. Nephrol 1996, №9, P. 201-206
- 5.National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J. Kidney Dis. 2003, 42 (3), P. 1-202.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯЛИТЕРАТУРА

- 6.Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий вобщемедицинской практике. Ж. Невр. и психиатрия. 2003, №5, С. 11-17.

- 7.Артемова А.М.Оценка возможностей ультразвуковой томографии припервичном гиперпаратиреозе. Материалы I Съезда специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине. М., 1991, С. 56-58.
- 8.Белосельский Н.Н.Рентгеноморфометрия в диагностике остеопоротических переломов тел позвонков. Тезисы лекций и докладов 2-го Российского симпозиума по остеопорозу. Екатеринбург. 1997, С. 29-31.
- 9.Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). Ж. Нефрология и диализ. 2007, Т.9, №1, С. 6-85.
10. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным регистра Российского регистра заместительной почечной терапии). Ж. Нефрология и диализ. 2009, Т.11, №3, С. 144-233.
- 11.Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D3 в популяции больных амбулаторного диализного центра. Ж. Нефрология и диализ. 2006, Т.8, №2, С. 147-151.
12. Борисов А.В., Мордик А.И., Ильина А.Н. и соавт. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. Ж. Остеопороз и остеопатии. 2004, №1 С.6-10.
- 13.Ветчинникова О.Н., Иванов И.А., Губкина В.А., Мылов Н.М. Альфакальцидол в профилактике и лечении ренальной остеопатии у пациентов, получающих лечение постоянным перитонеальным диализом. Ж. Остеопороз и остеопатии. 2004, №2, С. 26-29.

14. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью. Ж. Нефрология и диализ. 2000, Т. 2, №4 С. 352-357.
15. Волкова Г.Е., Рожинская Л.Я., Романцова Т.И., Мельниченко Г.А. Патогенетические аспекты, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. Ж. Остеопороз и остеопатии. 2003, № 1, С. 23-30.
16. Голохвастов Н.Н., Рыбаков Г.В., Дмитриева Л.А., Кацев В.М., Мурзин Б.А., Лапекин СВ. Применение технетрила ^{99m}Te для топоческой диагностики первичного гиперпаратиреоза. Ж. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск, 1997, С. 78-81.
17. Долгов В.В., Ермакова И.П. Лабораторная диагностика обмена костной ткани. Ж. Остеопороз и остеопатии. 2000. №4, С.29-39.
18. Дробижев М.Ю., Сыркин А.Л., Иванов СВ., Печерская М.Б. Пароксетин при лечении депрессий у больных общесоматического стационара. Ж . Психиатрия и психофармакотерапия. 2000, Т.2, N 4 С. 14-17.
19. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза. Ж. Остеопороз и остеопатии. 1998, №1, С. 24-27.
20. Физиология человека. Под редакцией Покровского В.М., Коротько Г.Ф.. М., Медицина. 2003 г, 656 с.
21. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Адинамическая костная болезнь у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Ж. Остеопороз и остеопатии. 2002, №1, С.24-27.
22. Милованов Ю.С. Опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов при малобелковой диете у больных хронической болезнью почек на додиализном этапе почечной недостаточности. Ж. Consilium medicum. Том 9, №4, С. 28-34.
23. Мылов Н.М. Рентгенологическая диагностика остеопороза. Ж. Остеопороз и остеопатии. 1998, № 3, С. 7-8.

24. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство. СПб. Сотис. 2000, 288 с.
25. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 2-е изд., перераб. и доп. 688 с.
26. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации под ред. Беневоленской Л.И., Лесняк О.М. М., Гэотар-Мед, 2005.
27. Рябов СИ., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. и др. Варианты коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. Нефрология. 2000. №2. С 82-86.
28. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» №8. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М., Практика. 1999, 1128 с.
29. Сморщок В.Н. Хирургическое лечение больных с вторичным гипертиреозом при хронической почечной недостаточности. Дис. канд. мед. наук. М., 2001, 99 с.
30. Стецюк Е.А. Современный гемодиализ. МИА, М., 1998, 208 с.
31. Тинсли Р. Харрисон. Внутренние болезни. Практика. М., 2002, 499 с.
32. Ульянова И.Н. Нарушения костного метаболизма при синдроме диабетической стопы. Дис. канд. мед. наук. М., 2002, 136 с.
33. Ушкалова А.В. Депрессии у соматических больных. Ж. «Трудный пациент». 2006, Т.4, №1. <http://t-pacient.iTj/archive/nl-2006>.
34. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет 1 типа и Остеопороз (обзор литературы). Ж. Остеопороз и остеопатии. 1999, №1, С. 2-5.
35. Шанар Ж. Новые подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью: роль кальцимиметиков. Ж. Нефрология и диализ. 2001, Т.3 №2. С. 292-295.
36. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М., Анахарсис, 2005

37. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е, Кварацхелия М.В., Рожинская Л.Я. и соавт. под ред. Дедова И.И. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. Методические указания, М., 2004, 62 с.
38. Abramowitz M. Bone Densitometry. Medical Letter. J. Drugs and Therapeutics. 1996. V.38 (988). P. 103-104.
39. Akizawa T, Fukagawa S, et al. Recent progress in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993, V2, №4, P. 558-565.
40. Arnaud CD. Osteoporosis: using «bone markers» for diagnosis and monitoring. J. Geriatrics. 1996, №51 (Apr), P. 24-30.
41. Arnaud CD., Sizemore G.W., Oldham S.B. Claude D., Fischer J.A., Tsao H.S. Littledike E.T.: Human parathyroid hormone: glandular and secreted molecular species. American J. Medicine. 1971, Vol. 50 P. 630-638
42. Arnett M.G., Lutz B. Effects of rope-jump training on the os calcis stiffness index of postpubescent girls. Med Sci Sports Exerc. 2002 Dec, №34(12), P. 1913-1919.
43. Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women. J. Maturitas. 2004, №48. P. 197-207.
44. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. Am J. Kidney Dis. 1998, №31, P.607-617.
45. Attia J.N. Primary hyperparathyroidism. In: Ed. C W. Bardin, Current therapy in endocrinology and metabolism. St.Louis: Mosby, 1997, P.557-565.
46. Attie M.F., Gill J.R. Jr., Stock J.L., Spiegel A.M., Downs R.W. Jr., Levine MA, et al. Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcemia. Persistence of relative hypocalciuria after induction of hypoparathyroidism. J. Clin Invest 1983, №72 (2), P. 667-676.

47. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J. Kidney Dis.* 1998, №31, P. 607-617.
48. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J. Kidney Dis.* 2000, №35, P. 1226-1237.
49. Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. *The Foot in Diabetes*. 3rd Edition 2000, 388 p.
50. Brown E.M. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991, №71(2), P. 371-411.
51. Brown E.M. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *American Journal of Medicine*, 1999, №106, P. 238-253.
52. Brown E.M., Hebert S.C. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *J. Bone.* 1997, №20 (4), P. 303-309.
53. Chou Y.H., Pollak M.R., Brandi M.L., Toss G., Arnqvist H., Atkinson A.B., Papapoulos S.E., Marx S., Brown E.M., and Seidman J.G. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing-receptor gene that cause familial hypocalciuric hypercalcemia. *Am J. Hum Genet.* 1995, №56, P. 1075-1079.
54. Christiansen C. Osteoporosis: diagnosis and management today and tomorrow. *J. Bone.* 1995, Nov. 17(5 Suppl.), P. 513-516.
55. Christiansen P., Steiniche T., Brixen K. et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *J. Bone*, 1997, № 21, P. 93-97.
56. Claude D. Arnaud, MD Osteoporosis: Using «bone markers» for diagnosis and monitoring. *J. Geriatrics.* 1996, P. 24-30.

57. Coburn J.W., Elangovan L., J. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage renal disease setting. *J. Nephrol.* 1998, Dec. №9 (12) P. 71-77.
58. Coen G., Mazzaferro S. Bone metabolism and assessment in renal failure. *J. Nephrol.* 1994, №67. P. 383-401.
59. Cole D.E.C., Peltekova V.D., Rubin L.A., Hawker G.A., Vi-eth R., Liew C.C. A 986S polymorphism of the calcium sensing receptor and circulating calcium concentration. *J. Lancet* 1999, №353, P. 112-115.
60. Conigrave A.D., Poronnik P., Delbridge L., Young J.A., Cook D.I. An inwardly rectifying K⁺ channel in human adenomatous parathyroid cells. *Cell Calcium.* 1993, №14, P. 517-523.
61. Cummings S.K., Nevitt M.C. Epidemiology of fractures and falls. In Kleerekoper M., Krane S.M. (eds). *Clin disorders of bone and mineral Metab.* 1989, P. 231-236.
62. Daly P.J., Fitzgerald R., Melton L.J., Ilstrup D.M. Epidemiology of ankle fractures in Rochester, Minnesota. *Acta Orthop Scand.* 1987, №58, P. 539-544.
63. De Boer I.H., Gorodetskaya I., Young B., Hsu C.Y., Chertow G.M. The severity of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002, №13(11), P. 2762-2769.
64. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., et al. [Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *J. Osteoporos Int.* 2000, №11 (6), P. 2-17.
65. Dempster D.W., Parisien M., S.J. Silverberg, X.-G. Liang, M. Schnitzer et al. On the Mechanism of Cancellous Bone Preservation in Postmenopausal Women with Mild Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1999, №84, P. 1562-1566.

66. Dempster D.W., Cosman F., Parisien M., Shen V., Lindsay R.: Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. J. Endocrine Reviews. 1993, №14, P. 690-709.
67. Dempster D.W., Parisien M., Silverberg S.J., Liang X.-G., Schnitzer M., Shen V., Shane E., Kimmel D. B., Recker R., Lindsay R., Bilezikian J.P.: On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. J. Clinical Endocrinology Metabolism. 1999, № 84, P. 1562-1566.
68. Dobnig H., Turner R.T.: Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult by activation of bone lining cells. J. Endocrinology. 1995, №136, P. 3632-3638.
69. Doroszewicz J., Waldegger P., Jeck N., Seyberth H., Waldegger S. pH dependence of extracellular calcium sensing receptor activity determined by a novel technique. J. Kidney Int. 2005, №67 (1), P. 187-192
70. Duan Y., De Luca V., Seeman E. Parathyroid hormone Deficiency and Excess: Similar Effects on Trabecular Bone But Differing Effects on Cortical Bone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, №84, P. 718-722.
71. Dusso A.S., Pavlopoulos T., Naumovich L. et al. P21 (WAF1) and transforming growth factor- α mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. J. Kidney Int. 2001, № 59, P. 855-865.
72. Elder G. Pathophysiology and Recent Advances in the Management of Renal Osteodystrophy. J. Bone Mineral. Res. 2002, №17, P. 2094-2105.
73. Falchetti A., Bale A.E., Ainosi A. et al. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. J. Clin Endocrinol Metab. 1993, №76, P. 139-144.
74. Fernandez A., Fibla J., Betriu A., Piulats J.M., Almirall J., Montoliu J. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. J. Am Soc Nephrol. 1997, №8, P. 1546-1552.

75. Ferrar L., Jiang G., Eastell R. Longitudinal evaluation of morphometric X-ray absorptiometry for identification of vertebral deformities. *J. Osteoporosis Int.* 2001, №12(8), P. 661-671.
76. 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, P. 1436-1442.
77. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *J. Osteoporosis Int.* 2000, №11(6), P. 55-65.
78. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J. Bone Miner Res.* 2000, Aug, №15(8), P. 1526-1536.
79. Garrett J.E., Capuano I.V., Hammerland L.G., Hung B.C., Brown E.M., Hebert S.C, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J. Biol Chem.* 1995, №270 (21), P. 12919-12925.
80. Genant H.K., Wu C, van Kuijk et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. BMR.* 1993, №8, (9), P. 1137-1148.
81. Giangrande A., Castiglioni A., Solbiati L. et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol Dial Transplant.* 1992, №7(5), P. 412-421.
82. Gladziva U., Ittel T.H., Dakshinamurthy K.V. et al. Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *J. Clin Nephrol.* 1992, №38(3), P. 162-166.
83. Gogusev J., Duchambon P., Stoermann-Cbopard C, Giovannini M., Sarfati E., Drueke T.B. De novo expression of transforming growth factor-alpha in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary

- uraemic hyperparathyroidism. J. Nephrol Dial Transplant. 1996, № 11, P. 2155-2162.
84. Gogusev J., Duchambon P., Hory B., Giovannini M., Sarfati E., Druke T.B. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. J. Kidney Int. 1997, № 51, P. 328-336.
85. Goodman W.G., Coburn J.W.: The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal failure. Ann Rev Med. 1992, №43, P. 227-237.
86. Goodman W.G. Recent developments in the management secondary hyperparathyroidism. J. Kidney Int. 2001, №5 P. 1187-1201.
87. Guo C.Y., Thomas W.E., A.W. al-Dehaimi, A.M. Assiri, and R. Eastell. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, №81, P. 3487-3491.
88. Habener J.F., Potts J.T.: Biosynthesis of parathyroid hormone (Part 1). New England J. Medicine. 1978, № 299, P. 580-585, 635-644.
89. Hauache O.M. Extracellular calcium-sensing receptor: Structural and functional features and association with diseases. Braz J. Med Biol Res. 2001, №34 (5), P. 577-584.
90. Heath D.: Familial hypocalcemia- not hypoparathyroidism. New England J. Medicine. 1996, №335, P. 1144-1145.
91. Hebert S.C., Brown E.M., Harris H.W. Role of the $\text{Ca}(2+)$ -sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. J. Exp Biol. 1997, №200(Pt 2), P. 295-302
92. Hebert S.C. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. J. Kidney Int. 1996, №50(6), P. 2129-2139.
93. Hock J.M.: Anabolic actions of PTH in the skeleton of animals. J. Musculoskeletal Neuron Interaction. 2001, № 2, P. 33-47.

94. Isaia G.C., Ardisson P., Di Stefano M., Ferrari D. et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J. Acta Diabetol.* 1999, Jun, №36(1-2), P. 35-38.
95. Tshibashi M., Nishida H., Hiromitsu Y. et al. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J. Nucl Med.* 1998, №39, P. 320-324.
96. Jara A., Bover J., Felsenfeld A.J. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *J. Kidney Int*1995, №47, P. 1746-1751.
97. Jin L., Briggs S.L., Chandrasekhar S., Chirgadze N.Y., Clawson D.K., Schevitz R.W., Smiley D.L., Tashjian A.H., Zhang F.: Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å Resolution. *J. Biological Chemistry.* 2000 № 275, P. 27238-27244.
98. Jirkovska A., Kasalicky P., Hosova J., Skibova J. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in lumbar spine and femoral neck and with markers of bone turnover. *J. Diabet Med.* 2001, Jun, №18(6), P. 495-500.
99. Johnell O., Oden A., De Laet C et al. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *J. Osteoporos Int.* 2002, Jul, №13(7),P. 523-526.
100. Kanazirska M.P., Vassilev P.M., Ye CP., Francis J.E., Brown E.M. Intracellular Ca^{2+} -activated K^{+} channels modulated by variations in extracellular Ca^{2+} in dispersed bovine parathyroid cells. *J. Endocrinology.* 1995, №136, P. 2238-2243.
101. Kanis J.A., Black D., Cooper C et al. International Osteoporosis Foundation; National Osteoporosis Foundation. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *J. Osteop. Int.* 2002, Jul, №13(7), P. 527-536.

102. Kellie S.E. Measurement of Bone Densitometry with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). *Cole HM Med. J.AMA.* 1992, №267. P. 286-294.
103. Kifor O., Moore F.D. Jr., Wang P., Goldstein M., Vassilev P., Kifor I., Hebert S.C., and Brown E.M. Reduced immunostaining for the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1996, №81, P. 1598-1606.
104. Kim H.W., Park C.W., Shin Y.S., et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *J. Nephron Clin pract.* 2006, №102(1), P. 21-29.
105. Kiyotaka Kohama, Jiro Uemasu, Hironaka Kawasaki, Eiji Nanba and Akihide Tokumoto. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Renal Osteodystrophy in Patients on Maintenance Hemodialysis Yonago *Acta medica. J. Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, №43, P. 27-38.
106. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al., for the Modification of Diet on Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J. Med.* 1994, №330, P. 877-884.
107. Koch Nogueira P.C., David L, Cochat P., Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *J. Pediatr Nephrol.* 2000, №4, P. 342-346.
108. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *J. Kidney Int.* 2005, №68(5), P. 1973-1981.
109. Lewiecki E.M., Kendler D.L., Kiebzak G.M., Schmeer P., Prince R.L., Fuleihan G.E., Hans D.: Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry *J. Osteoporosis International.* 2004, № 15, P. 779-784.

110. Lin S.H., Lu Y.F., Diang K.S. et al. Effects of intravenous calcitriol on lipid profiles and glucose tolerance in uraemic patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Clin Sci.* 1994, №84 (5), P. 533-538.
111. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *J. Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, № 17(11), P. 2-7.
112. Lopez-Barneo J., Armstrong CM. Depolarizing response of rat parathyroid cells to divalent cations. *J. Gen. Physiol.* 1983, №82, P. 269-294.
113. Lorenz C. Hofbauer, Carolin C. Brueck, Shiv K. Singh, Harald Dobnig. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J. Bone and Mineral Research.* 2007, №22(9), P. 1317-1328.
114. Maarten W. Taal, Tahir Masud, Desmond Green and Michael J. D. Cassidy. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *J. Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, №14, P. 1922-1928.
115. Malluche H.H., Faugere M.C.: Effects of 1,25(OH)₂D₃ administration on bone in patients with renal failure. *J. Kidney Int.* 1990, №29, P. 48-53.
116. Malluche H.H., Faugere M.C.: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *J. Kidney Int.* 1990, №38, P. 193-211.
117. Malluche H.H., Faugere M.C., Fanti P., Price P.A. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *J. Kidney Int.* 1984, №26, P. 869-874.
118. Martin-Salvago M., Villar-Rodriguez J.L., Palma-Alvarez A., Beato-Moreno A., Galera-Davidson H. Decreased expression of calcium receptor in parathyroid tissue in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *J. Endocr Pathol.* 2003, №14, P. 61-70.
119. Matsushita H., Hara M., Endo Y. et al. Proliferation of parathyroid cells negatively correlates with expression of parathyroid hormone-related protein in secondary parathyroid hyperplasia. *J. Kidney Int.* 1999, №55, P. 130-138.

120. Mawad H.W., Sawaya B.P., Sarin R., Malluche H.H. Calcific uremic arteriolopathy in association with low turnover uremic bone disease. *J. Clin Nephrol.* 1999, №52, P. 160-166. 165
121. Miazgovski T., Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Osteoporos Int.* 1998, №8(5), P. 399-403.
122. Mitchell B.K., Merrell R.C., Kinder B.K. Localization Studies in patients with hyperparathyroidism. *J. Surg Clin North Am.* 1995, №75(3), P. 483-498.
123. Moallem E., Kilav R., Silver J., Naveh-Many T. RNA- protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J. Biol Chem.* 1998, №273, P. 5253-5259.
124. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group (prepared by Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W. et al.): Effects of dietary protein restriction on moderate renal disease in the Modification of Diet on Renal Disease Study. *J. Am Soc Nephrol.* 1996, №7, P. 2616-2626.
125. Modification of Diet on Renal Disease Study Group (prepared by Teschan P.E., Beck G.J., Dwyer J.T. et al.): Effect of ketoacid-amino acid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: A reanalysis of the MDRD feasibility study. *J. Clin Nephrol.* 1998, №501, P. 273-283.
126. Muff R., Nemeth E.F., Haller-Brem S., Fischer J.A. Regulation of hormone secretion and cytosolic Ca^{2+} by extracellular Ca^{2+} in parathyroid cells and C cells: role of voltage-sensitive Ca^{2+} channels. *J. Arch Biochem Biophys.* 1988, № 265, P. 128-135.
127. Nasri H., Baradaran A. Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J. Ayub Med coll Abbottabad.* 2004, №16(2), P. 3-8.

128. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification and Stratification. Am J. Kidney Dis. 2002, 39(1), P. 1-266.
129. Naveb-Many T., Rabamimov 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, P. 1786-1793.
130. Nemeth E.F. and Scarpa A. Rapid mobilization of cellular Ca^{2+} in bovine parathyroid cells evoked by extracellular divalent cations. Evidence for a cell surface calcium receptor. J. Biol Chem. 1987, №262, P. 5188-5196.
131. Nguyen Ba D. Parathyroid imaging with Tc-99m Sestamibi planar and SPECT Scintigraphy, J. Radiographics. 1999, №19, P. 601-614.
132. Olmos G.M., Perez-Castrillon J.L., Garsia M.T., Garrido J.C., Amado J.A., Gonzales-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. J. Bone and Mineral. 1994, Jul, №26(1), P. 1-8.
133. Onyia J.E., Bidwell J., Herring J., Hulman J., Hock J.M.: In vivo human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) transiently stimulates immediate early response gene expression, but not proliferation in trabecular bone cells of young rats. J. Bone. 1995, №17, P. 479-484.
134. Pabico R.C., Rivero A.J., Mckeima B.A., Freeman R.B. Parathyroid hormone in patients with diabetes mellitus and end-stage renal disease on chronic haemodialysis. J. Proc Eur Dial Transplant Assoc. 1982, №19, P. 221-226.
135. Pearce S. Extracellular 'calcistat' in health and disease. J. Lancet. 1999, №353, P. 83-84.
136. Pisoni R.L., Gillespie B.W., Dickinson D.M., Chen K., Kutner M.H., Wolfe R.A. The Dialysis, Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. Am J. Kidney Dis. 2004, Nov, №44(5), P. 7-15.

137. Pollak M.R., Brown E.M., Chou Y.H.W., Hebert S.C., Marx S.J., Steinman B., Levi T., Seidman C.E., and Seidman J.G. Mutations of the human Ca^{2+} -sensing receptor gene causing familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *J. Cell.* 1993, №75, P. 1297-1303.
138. Pollak M.R., Chou Y.H., Marx S.J., Steinmann B., Cole D.E., Brandi ML, Papapoulos S.E., Menko F.H., Hendy G.N., and Brown E.M. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J. Clin Invest.* 1994, №93, P. 1108-1112.
139. Potts J.T. Jr, Murray T.M., Peacock M. Niall HD., Tregear GW., Keutmann HT, Powell D., Deftos LJ.: Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. *American J. Medicine.* 1971, № 50, P. 639-649.
140. Potts J.T. Jr. Non-traditional actions of parathyroid hormone: an overview. *J. Mineral Electrolyte Metabolism.* 1995, № 21 (1-3), P. 9-12.
141. Potts J.T. Jr.: The non-traditional actions of parathyroid hormone: status 1991, an overview. *J. Endocrinology Investigation.* 1992, №15, P. 3-9.
142. Potts J.T., Bringhurst F.R., Gardella T.: Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism and mode of action. In: DeGroot LJ, Ed. *Endocrinology* 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders. 1995, №2, P. 920-966.
143. Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1992, №75, P. 145-150.
144. Quinn S.J., Kifor O., Trivedi S., Diaz R., Vassilev P., Brown E. Sodium and ionic strength sensing by the calcium receptor. *J. Biol Chem.* 1998, №273 (31), P. 19579-19586.

145. Radloff L.S. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *J. Appl Psychol Meas.* 1977, № 1, P. 385-401.
146. Ritzerfeld M., Klasser M., Mann H. Альфакальцидол в лечении почечной остеодистрофии. Остеопороз и остеопатии. 2003. №1. С. 35-37. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 2001, v 12: P. 546-550).
147. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *J. Kidney Int.* 1999, № 56, P. 1084-1093.
148. Roussanne M.C., Lieberherr M., Souberbielle J.C., Sarfati E., Druke T., Bourdeau A. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. *Eur J. Clin Invest.* 2001, №31, P. 610-616.
149. Russell J., Bar A., Sherwood L.M., and Hurwitz S. Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *J. Endocrinology.* 1993, №132, P. 2639-2644.
150. Russell J., Lettieri D.F., and Sherwood L.M. Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *J. Clin Invest.* 1983, №72, P. 1851-1855.
151. Salem M.M. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J. Kidney Dis.* 1997, №29, P. 862-867.
152. Sato M., Miyauchi A., Takahara J.: Clinical aspects of hyperparathyroidism in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2000, №54 (1), P. 86-89.
153. Sato M, Zeng GQ, Turner CH.: Biosynthetic human parathyroid hormone (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *J. Endocrinology.* 1997, № 138, P. 4330-4337.

154. Schmidt I.U., Dobing H., Turner R.T.: Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *J. Endocrinology*. 1995, №136, P. 5127-5134.
155. Seino Y. and Ishida H. Diabetic Osteopenia: Pathophysiology and Clinical Aspects. *J. Diabetes Metabolism Reviews*. 1995, №11, P. 21-35.
156. Serra A.L., Savoca R., Huber A.R., Hepp U., Delsignore A., Hersberger M., Wiithrich R.P. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *J. Nephrol Dial Transplant*. 2007, Feb, №22 (2), P. 577-583.
157. Shen V., Dempster D.W., Birchman R., Xu R., Lindsay R. : Loss of cancellous bone mass and connectivity in ovariectomized rats can be restored by combined treatment with parathyroid hormone and estradiol. *J. Clinical Investigation*. 1993, №91, P. 2479-2487.
158. Silver J., Moallem E., Kilav R., Epstein E., Sela A., and Naveh-Many T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *J. Nephrol Dial Transplant*. 1996, №11, P. 2-5.
159. 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, P. 2534-2540.
160. Somay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. et al. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study. *J. Bone*. 2003, №33, P. 159-166.
161. Stehman-Bren CO., Sherrard D.J., Alem A.L. et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *J. Kidney Int*. 2000, №58, P. 2000-2005.

162. Stein M.S., Scherer S.C., Walton S.L., Gilbert R.E. et. al. Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. J. Clin. Endocrinol. 1996, №44(4), P. 375-383.
163. Sugimoto T., Ritter C, Morrissey J., Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. J. Kidney Int. 1990, №37, P. 1522-1527
164. Sugimoto T., Ritter C, Morrissey J., Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. J. KidneyInt. 1990, №37, P. 1522-1527.
165. Tabara H., Yasuo Y., Yamada T., Tsujimoto Y. et al. Rare Somatic Inactivation of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Gene in Secondary Hyperparathyroidism of Uremia. J. Clin Endocrinol Metab. 2000, №85, P. 4113-4117.
166. Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hidai H.: Sonography for early diagnosis of enlarged parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. Am J. Roentgenol. 1987, №148, P. 911-914.
167. Tanaka Y., Tominaga Y., Funahashi H., Sato K., Numano M., Takagi H.: Preoperative localization studies in secondary hyperplasia. J. Acta Chir Austriaca. 1996, № 124, P. 14-16.
168. Thompson D.B., Samowits W.S., Odelberg S., R.K. Davis, J. Szabo, and H. Heath. 3rd genetic abnormalities in sporadic parathyroid adenomas: loss of heterozygosity for chromosome 3q markers flanking the calcium receptor locus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, №80, P. 3377-3380.
169. Tomic Brzac H., Pavlovic D., Halbauer M., Pasini J.: Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. J. Nephrol Dial Transplant. 1989, №4, P. 45-50.
170. Toropectsova N., Kovalev V., Ushakova M., Benevolenskaya L. Osteoporosis and osteopenia prevalence in women population of Moscow region. J. Osteoporosis Int. 1998. №8. P. 19.

171. Torres A., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriguez J.C., Concepcion M.T., Rodriguez A.P., Hernandez A., de Bonis E., Darias E., Gonzalez-Posada J.M. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *J. Kidney Int.* 1995, № 47, P. 1434-1442.
172. Vestergaard P., Hermann A.P., Gram J. et al. Evaluation of methods for prediction of bone mineral density by clinical and biochemical variables in perimenopausal women. *Maturitas.* 2001, №40(3), P. 211-220.
173. Wang M., Hercz G., Sherrard D., Segre G., Pei Y. Relationship between intact PTH (1-84) parathyroid hormone and bone histomorphometry parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am. J. Kidney Dis.* 1995, №26, P. 836-844.
174. Watts R.W.E. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *QJM.* 2005, №98 (4), P. 241-246.
175. Yamamoto M., Igarishi T., Muramatsu M., Fukagawa M., Motokura T., and Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J. Clin Invest.* 1989, №83, P. 1053-1056.
176. Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T., Chihara K., Kobayashi A., Kitazawa S., Maeda S., and Kitazawa R. Decrease in vitamin D receptor and calcium sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J. Endocrinol.* 2003, №148, P. 403-411.
177. Yokoyama V.L., Shigematsu T., Tsukada T. et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *J. Kidney Int.* 1998, № 53, P. 454-458.