

УДК 616.7+616.61

С. О. Мазуренко

**БУРЫЕ ОПУХОЛИ И ОСТЕОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С УРЕМИЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

Центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГУЗ клиническая больница № 122
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся у многих больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), нередко приводит к тяжелому метаболическому поражению костей, вторичному остеопорозу и переломам [1]. Бурые опухоли (остеокластомы) — локальное поражение костной ткани, обычно ассоциируемое с первичным гиперпаратиреозом [2–4]. Однако бурые опухоли могут выявляться и при вторичном гиперпаратиреозе, осложняющем течение терминальной стадии хронической болезни почек [5, 6]. Эта, не очень частая, патология скелета у больных с вторичным гиперпаратиреозом может поражать любые кости и наиболее часто выявляется у больных, получающих лечение гемодиализом в течение многих лет. Увеличение же продолжительности жизни больных с уремией благодаря заместительной терапии и пересадке почки делает эту тему еще более актуальной и требующей внимательного изучения, чему и посвящается настоящий обзор литературы. Для иллюстрации актуальности проблемы бурых опухолей у больных с ХБП к рассмотрению предлагаются два клинических случая.

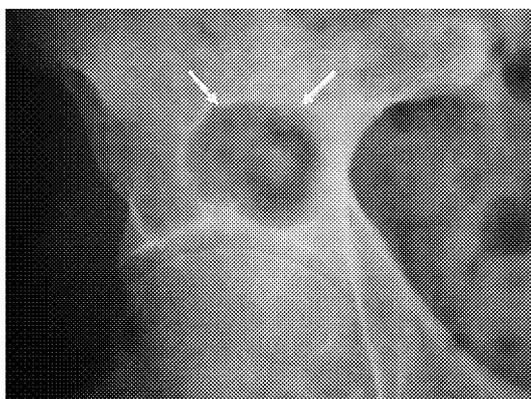


Рис. 1. Пациентка А. Бурая опухоль в проекции вертлужной впадины

Пациентка А., 67 лет, длительно страдает поликистозом почек и вторичным пиелонефритом. В возрасте 53 лет начала получать заместительную терапию бикарбонатным гемодиализом, в режиме 13,5 часа в неделю, при $(Kt/V) > 1,3$. Альфакальцидол принимала нерегулярно, с большими перерывами по 0,25 мкг в сутки. Через 6 лет заместительной терапии у пациентки отмечается постепенное повышение активности общей щелочной фосфатазы. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника, выполненной в связи с болями в спине, выявлен компрессионный перелом Th 12. На 8 году лечения пациентка стала обращать внимание врачей на боли в тазобедренных суставах. На рентгенограмме тазовых костей в области правой вертлужной впадины выявлено кистовидное образование, которое расценено как бурая опухоль (рис. 1).

© С. О. Мазуренко, 2008

В лабораторных тестах выявлен повышенный интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) 198,4 нмоль/л (норма — до 6,9 нмоль/л), общая щелочная фосфатаза 920 Ед/л (норма — до 290 Ед/л), остеокальцин 27,3 ммоль/л (норма — 13,7 ммоль/л). Оценена минеральная плотность костей (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, выявлен генерализованный остеопороз с критерием Т поясничного отдела позвоночника «-2,41», левой бедренной кости «-2,51» и костей правого предплечья «-3,92». Пациентке продолжено лечение альфакальцидолом в дозе 0,5 мкг в сутки, на фоне которого регистрируется увеличение концентрации фосфора плазмы с 1,4 до 3,0 ммоль/л. Из-за гиперфосфатемии лечение альфакальцидолом периодически прерывается. В связи со стойким повышением иПТГ, высокой активностью щелочной фосфатазы и развитием генерализованного остеопороза на 11 году заместительной терапии в возрасте 64 лет выполняется субтотальная резекция паращитовидных желез. В послеоперационном периоде назначается альфакальцидол в дозе 2,0 мкг в сутки, которая через 2 месяца была уменьшена до 0,5 мкг в сутки. Уровень иПТГ после операции снижается до 18,5 нмоль/л. Костные метаболиты (щелочная фосфатаза, остеокальцин) уменьшаются до нормы. Через год после операции прибавка минеральной плотности костной ткани составила в поясничном отделе позвоночника 12 %, бедренной кости — 7 % и проксимальном отделе костей предплечья — 2,5 %.

Пациентка С., 43 года, получает лечение в отделении гемодиализа с 2004 г. Из анамнеза известно, что впервые изменения в анализах мочи были обнаружены случайно в возрасте 24 лет в виде протеинурии (0,33 г/л) и микрогематурии. Наблюдалась амбулаторно у нефролога. В возрасте 30 лет впервые отметила повышение артериального давления до 140/100. Обследовалась в нефрологическом отделении одной из клиник города, где ей была выполнена биопсия почки и установлен диагноз мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. Получала только гипотензивную терапию. В возрасте 39 лет при минимальной травме дома пациентка сломала лучевую кость. Уже через 2 года после первого перелома выявлено значительное снижение функции почек. Перед началом заместительной терапии гемодиализом впервые выполнена денситометрия и диагностирован остеопороз во всех исследованных отделах скелета. По данным денситометрии установлен остеопороз с критерием Т поясничного отдела позвоночника «-2,75», левой бедренной кости «-3,78» и костей правого предплечья «-2,55». При лабораторном обследовании установлено повышение интактного паратиреоидного гормона до 108 нмоль/л (норма — до 6,9 нмоль/л). В возрасте 41 года начинает получать лечение на бикарбонатном диализе гемодиализе в режиме 12 часов в неделю при (Kt/V) > 1,3. Однако уже в первый год лечения гемодиализом при падении дома пациентка сломала шейку левой бедренной кости, лечение — эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В связи с повышением иПТГ до 290 нмоль/л в сентябре 2004 г. выполнена резекция паращитовидных желез. После операции отмечается временное снижение иПТГ

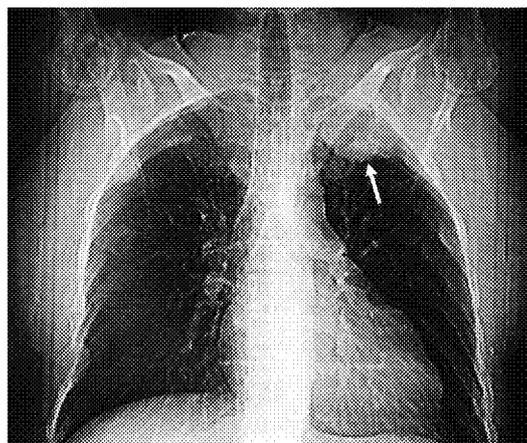


Рис. 2. Пациентка С. Образование округлой формы в проекции верхушки левой доли легкого

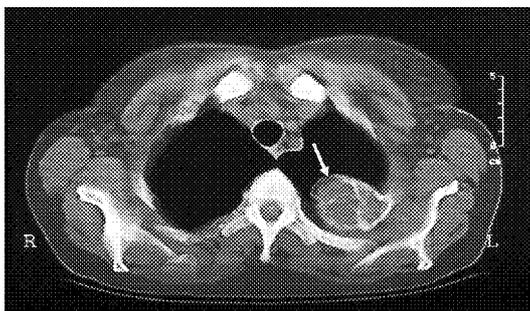


Рис. 3. Пациентка С. Компьютерная томография выявленного образования

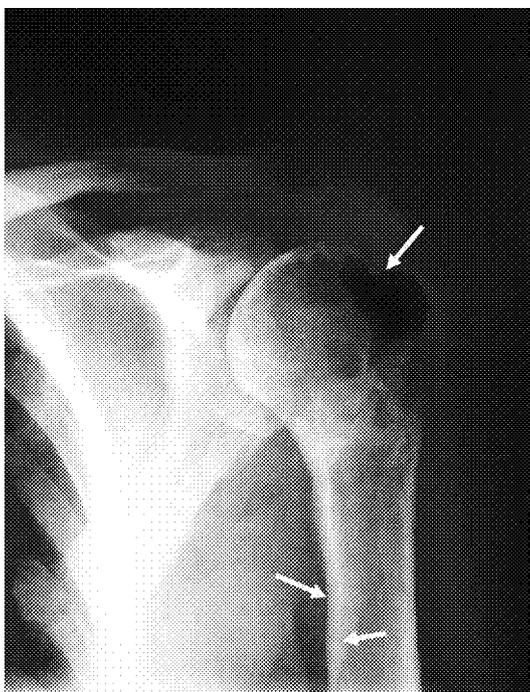


Рис. 4. Пациентка С. Бурая опухоль, эндостальная и субпериостальная костная резорбция плечевой кости

до 190 нмоль/л, в последующем уровень иПТГ вновь повышается и достигает значений 300 нмоль/л. Пациентка получает альфакальцидол в дозе 50 мкг/сут. При этом наблюдается повышение концентрации фосфатов крови до 3,15 ммоль/л. При рентгенологическом исследовании грудной клетки в проекции верхней доли левого легкого выявляется образование округлой формы (рис. 2). Компьютерная томография органов грудной клетки представлена на рис. 3. По данным пункционной биопсии образование распознано как гигантоклеточная остеокластобластома. При дальнейшем обследовании обнаружено литическое повреждение левой плечевой кости (рис. 4). После радиоизотопного исследования щитовидной железы, паращитовидных желез и скелета в декабре 2005 г. предпринята повторная попытка удаления паращитовидных желез, во время которой также выполняется тимэктомия и лимфаденэктомия из средостения. Однако после повторной операции существенного снижения иПТГ не наблюдается. С начала 2006 г. пациентка отмечает появление опухоли на правой голени, а в последующем — на нижней челюсти (рис. 5, 6). Возникает подозрение метастатического поражения костей. При рентгенологическом исследовании в правых большеберцовой и малоберцовой костях и в нижней челюсти выявляются очаги остеолита, расцененные как бурые опухоли. Пациентке назначается альфакальцидол внутривенно по 1,0 мкг через день в конце каждого сеанса гемодиализа и в капсулах по 1,0 мкг каждый день, а также кальцитонин интраназально в дозе

200 МЕ каждые 12 часов. Подобный режим лечения пациентка переносит в течение года вполне удовлетворительно, а при повторной денситометрии отмечается значительная прибавка костной массы и восстановление нормальных показателей минеральной плотности костной ткани в трех контролируемых отделах скелета. В настоящее время пациентка получает альфакальцидол по 1,0 мкг каждый день, лечение кальцитонином приостановлено. Показатели иПТГ постепенно снизились до 62,4 нмоль/л, а в июне 2007 г. — до 33,8 нмоль/л. Также отмечается уменьшение активности щелочной фосфатазы крови до нормальных значений. Наблюдение за представленными пациентами продолжается.

Почечные остеодинтрофии — это группа метаболнческих заболеваний костей у больных с уремией, которые разделяют на остеодинтрофии с высоким и низким костным обменом. Фиброзно-кнстозный остелт — вариант остеодинтрофии с высоким обменом [7]. Это заболевание характеризуется всеми признаками активации ремоделирования кости, что проявляется увеличением количества остеобластов, остеокластов и, соответственно, количества ремоделирующих единиц. Активация резорбции ведет к порозности кости и появлению полостей, а активация формирования — к накоплению новообразованной костной ткани — остеоида. Кость при этом теряет нормальную структуру. Объем кортикального слоя кости уменьшается и замещается в значительной степени трабекулярной костью с хаотически расположенными балками. При прогрессировании заболевания происходит заполнение костномозгового пространства фиброзной тканью. В длинных, трубчатых костях усиленная резорбция кортикального слоя уменьшает костную массу, но в трабекулярной кости аккумуляция «плетеного» остеоида может оставить костную массу неизменной [8]. В результате нарушения нормальной пластинчатой костной структуры, дистрофической минерализации фиброзный остелт может приводить к остеопении и переломам. В основе патогенеза остеодинтрофии с высоким обменом лежит вторичный гиперпаратиреоз. Из факторов, которые вовлечены в патогенез вторичного гиперпаратиреоза, выделяют следующие [9, 10]:

1. Низкая концентрация кальцитриола.
2. Гипокальцемия.
3. Гиперфосфатемия.
4. Уменьшение количества рецепторов кальцитриола.
5. Резистентность костной ткани к ПТГ.



Рис. 5. Пациентка С. Бурые опухоли большеберцовой и малоберцовых костей

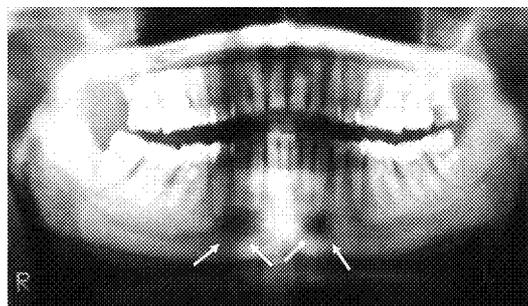


Рис. 6. Пациентка С. Бурые опухоли нижней челюсти

6. Уменьшение чувствительности кальциевых рецепторов паращитовидных желез.

7. Метаболический ацидоз.

Бурые опухоли (остеокластомы) представляют собой локальное, хорошо очерченное литическое повреждение кости, обусловленное скоплением большого количества остеокластов, ассоциированное с гиперпаратиреозом и фиброзно-кистозным остеитом. В очагах резорбции костной ткани происходят кровоизлияния и разрастание грануляционной ткани, содержащей большое количество многоядерных клеток, которые замещают нормальный костный мозг и формируют бурую опухоль [11]. Несмотря на эпидемический характер вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной стадией ХБП, бурые опухоли встречаются гораздо реже, чем при первичном, что, по-видимому, обусловлено формирующейся резистентностью костной ткани к паратиреоидному гормону при уремии [12].

Обращает на себя внимание тот факт, что большое количество сообщений в научной литературе об этой патологии приходится на 70-е и 80-е гг. XX столетия, когда лечение уремии гемодиализом не сопровождалось регулярным применением активных метаболитов витамина D [13–15]. Частота выявления бурых опухолей при вторичном гиперпаратиреозе по литературным данным очень вариабельна и колеблется от 1,3 до 13 % случаев [16, 17]. Изучение литературных данных указывает на относительно редкое выявление бессимптомных бурых опухолей при рентгенологическом и скинтиграфическом исследовании пациентов с ХБП в нескольких диализных центрах [18, 19]. Наиболее часто встречаются описания отдельных клинических случаев. Бурые опухоли могут поражать любые кости, но предпочитают кости таза, ребра, нижнюю и верхнюю челюсти, бедренную кость [20–23]. Появление нескольких очагов деструкции костей при фиброзно-кистозном остеите может напоминать диссеминацию метастазов злокачественной опухоли в кости и создавать трудности в дифференциальной диагностике [15, 24]. Бурая опухоль может быть причиной патологического перелома, симптомов, связанных с повреждением рядом расположенных тканей и органов [25, 26]. Однако переломы при фиброзно-кистозном остеите значительно чаще возникают не в зоне локального повреждения кости (бурой опухоли), а из-за генерализованного остеопороза, который часто сопутствует этому варианту почечной остеодистрофии [27, 28]. Клинические примеры пациенток, представленные в начале обзора, являются тому подтверждением.

Диагноз бурой опухоли устанавливается на основании клинических проявлений, если таковые присутствуют, и результатов дополнительных методов обследования. Бурая опухоль может быть заподозрена у больных, страдающих уремией, при выявлении значительного повышения иПТГ и щелочной фосфатазы [23]. Если опухоль не проявляется клинически, в ее обнаружении может помочь рентгенографическое исследование, остеосцинтиграфия, а также компьютерная и магнитно-резонансная томография [11, 18, 29, 30]. Всем больным с ХБП необходимо выполнять также денситометрическое исследование костей, так как диффузная остеопения часто сопутствует фиброзно-кистозному остеиту и может осложнять течение болезни переломами [30]. Достоверно подтвердить диагноз бурой опухоли позволяет биопсия [31].

Эффективный контроль функции паращитовидных желез является основным методом профилактики прогрессирования фиброзно-кистозного остеита и образования бурых опухолей. За последнее десятилетие в этом направлении наука продвинулась достаточно далеко. Активные метаболиты витамина D широко используются для сдерживания гиперплазии паращитовидных желез [32]. Еще более выраженное действие эти препараты оказывают на костную ткань, замедляя ее ремоделирование и потенцируя минерализацию. Дозы

подбираются индивидуально, в зависимости от показателей иПТГ, а также концентрации кальция и фосфора крови [33].

Хорошо изучена роль фосфора в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза, поэтому применение агентов, связывающих фосфор (соли кальция, севеламер, карбонат лантанума), также является эффективным методом профилактики вторичного гиперпаратиреоза [34, 35]. Современные кальцимитетики позволяют эффективно контролировать функцию паращитовидных желез у больных ХБП как самостоятельно, так и в сочетании с активными метаболитами витамина D [36, 37].

Выявление бурой опухоли у больного с вторичным гиперпаратиреозом служит показанием к резекции паращитовидных желез [38, 39]. В некоторых случаях может понадобиться операция для удаления самой опухоли, например, для декомпрессии близлежащих органов и тканей [21]. Обычно резекция паращитовидных желез останавливает рост опухоли, а иногда приводит к ее регрессии [6]. К сожалению, оперативное лечение вторичного гиперпаратиреоза не всегда бывает успешным. История болезни пациентки С. служит тому подтверждением. В подобных случаях может быть использована ежедневная или прерывистая терапия относительно большими дозами активных метаболитов витамина D. По данным ряда научных исследований, предпочтение следует отдавать внутривенному способу введения кальцитриола или альфакальцидола, которое выполняется в конце каждого сеанса гемодиализа [40]. Препятствием к такому лечению может быть сопутствующая гиперкальциемия и гиперфосфатемия. Возможности использования лососевого кальцитонина (миакальцик) для подавления активности остеокластов у больных с уреимией остаются неизученными. Небольшое количество публикаций по данной проблеме не позволяет делать определенные выводы об эффективности этого препарата. В клиническом случае пациентки С. кальцитонин использовался в виде интраназального спрея в дозе 200 Ед, вводимых каждые 12 часов около года. Однако оценить вклад кальцитонина в полученный клинический эффект в настоящее время не представляется возможным.

Бисфосфонаты, большая группа препаратов, вызывающих выраженное замедление ремоделирования костной ткани и апоптоз остеокластов, используются у больных с ХБП для замедления потери костной массы, обычно после успешной трансплантации почки [41]. Однако длительная фиксация этих веществ в костной ткани и риск развития адинамической болезни сдерживают исследователей от применения бисфосфонатов у больных ХБП, получающих лечение гемо- или перитонеальным диализом [42, 43]. Применение же бисфосфонатов для лечения патологии костей в случае первичного гиперпаратиреоза показало удовлетворительные результаты [44].

Перспективным в лечении вторичного гиперпаратиреоза и его последствий представляется использование современных кальцимитетиков (цинакальцет) [45]. Однако работ по применению цинакальцета для лечения именно бурых опухолей найти не удалось.

На основании вышеизложенного материала и рассмотренных клинических случаев можно сделать выводы, что контроль функции паращитовидных желез и состояния скелета у больных с хронической болезнью почек должен осуществляться на протяжении всего наблюдения за пациентами, начиная еще до стадии уремии и продолжая в период заместительной терапии. Бурые опухоли должны исключаться у любого пациента с ХБП при выявлении значительной концентрации сывороточного иПТГ, высокой активности щелочной фосфатазы или других маркеров костного обмена. Лучшим методом лечения фиброзно-кистозного остеоита при появлении бурых опухолей является резекция паращитовидных желез с последующим назначением активных метаболитов витамина D.

Summary

Mazurenko S. O. Brown tumors and osteopenia of uremic patients (literature review and clinical reports).

The article is devoted to one of the most serious skeletal complication of the secondary hyperparathyroidism — brown tumors. Due to the increase of survival of patients with chronic kidney disease, the reports on clinical cases of brown tumors in patients treated with dialysis or renal transplantation have been increased. In this review pathophysiology, clinical manifestations of brown tumors and diagnostic methods are considered. Two different cases of patients with brown tumors, severe osteoporosis and its successful management are described. Parathyroidectomy is a treatment of the first choice for the patients with diagnosed brown tumor. However, the alternative methods of therapy of this hyperparathyroidism complication are also discussed.

Key word: brown tumor, osteitis fibrosa cystica, osteopenia, osteoporosis, hyperparathyroidism, uremia.

Литература

1. *Mazurenko S.O., Шишкин А.Н., Енькин А.А. и др.* Результаты многолетнего изучения показателей минеральной плотности костей у больных с терминальной стадией хронической болезни почек // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2006. Вып. 4. С. 17–33.
2. *Khan A., Bilezikian J.* Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone // *CMAJ*. 2000. Vol. 163. P. 184–187.
3. *Syed Z., Khan A.* Skeletal effects of primary hyperparathyroidism // *Endocrin. Pract.* 2000. Vol. 6. P. 385–388.
4. *Vardhan B.G., Saraswathy K., Koteeswaran D.* Primary hyperparathyroidism presenting as multiple giant cell lesions // *Quintess. Int.* 2007. Vol. 38. P. 342–347.
5. *Rao P., Solomon M., Avramides A. et al.* Brown tumors associated with secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure // *J. Oral. Surg.* 1978. Vol. 36. P. 154–159.
6. *Balon B.P., Kavalari R.* Brown tumor in association with secondary hyperparathyroidism // *Amer. J. Nephrol.* 1998. Vol. 18. P. 460–463.
7. *Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г.* Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеоидистрофий // *Нефрология*. 2002. Т. 6. № 3. С. 2–12.
8. *Malluche H.H., Langub M.C., Monier-Faugere M.C.* The role of biopsy in clinical practice and research // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. Suppl. 73. P. 282–292.
9. *Slatopolsky E., Delmez J.A.* Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Amer. J. Kidney Dis.* 1994. Vol. 23. P. 229–236.
10. *Silver J., Moallem E., Kilav R. et al.* Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. Suppl. 1. P. 34–39.
11. *Chew F.S., Huang-Hellinger F.* Brown tumor // *Amer. J. Roentgenol.* 1993. Vol. 160. P. 752–753.
12. *Fukagawa M., Kazama J.J., Shigematsu T.* Skeletal resistance to PTH as a basic abnormality underlying uremic bone diseases // *Amer. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. Suppl. 1. P. 152–155.
13. *Fordham C.C., Williams T.S.* Brown tumor and secondary hyperparathyroidism // *New Engl. J. Med.* 1963. Vol. 269. P. 129–131
14. *Katz A.L., Hampers C.L., Merrill J.P.* Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure // *Medicine*. 1969. Vol. 48. P. 333–374.
15. *Brown T.W., Genant H.K., Hattner R.S. et al.* Multiple brown tumors in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism // *Amer. J. Roentgenol.* 1977. Vol. 128. P. 131–134.
16. *Griffiths H.J., Zimmerman R.E., Lazarus M.* The long-term follow-up of 195 patients with renal failure: a preliminary report // *Radiology*. 1977. Vol. 122. P. 643–648.
17. *Sargent M.A., Fleming S.J., Chattopadhyay C. et al.* Bone cysts and haemodialysis-related amyloidosis // *Clin. Radiol.* 1989. Vol. 40. P. 277–281.
18. *Douglas R.M., Spolnik F.J., Cockerill E.M. et al.* Roentgenographic manifestation of maxillo-mandibular renal osteodystrophy // *Nephron*. 1985. Vol. 41. P. 223–229.

19. Jordan K.J., Telepak R.J., Spaeth J. Detection of hypervascular brown tumors on three-phase bone scan // *J. Nucl. Med.* 1993. Vol. 34. P. 2188–2190.
20. Orejas G., Rey C., Vicente S.G. et al. Maxillary brown tumor as manifestation of renal osteodystrophy // *Nephron.* 1993. Vol. 64. P. 483–484.
21. Fineman I., Johnson J.P., Di-Patre P.L., Sandhu H. Chronic renal failure causing brown tumors and myelopathy: Case report and review of pathophysiology and treatment // *J. Neurosurg.* 1999. Vol. 90. Suppl. 4. P. 242–246.
22. Phelps K.R., Bansal M., Twersky J. Jaw enlargement complicating secondary hyperparathyroidism in three hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1994. Vol. 41. P. 173–179.
23. Andreades D., Belazi M., Antoniadou D. Diagnosis of a maxillary brown tumor associated with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure — a case report // *Oral. Health. Prev. Dent.* 2004. Vol. 2. P. 143–147.
24. Kattan K.R., Campana H.A., Bassler T. et al. Osteitis fibrosa cystica simulating metastatic tumor: An almost-forgotten relationship // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1993. Vol. 100. P. 697–700.
25. Kashkari S., Kelly T.R., Bethem D., Pepe R.G. Osteitis fibrosa cystica (brown tumor) of the spine with cord compression: report of a case with needle aspiration biopsy findings // *Diagn. Cytopathol.* 1990. Vol. 6. P. 353.
26. Zwick O.M., Vagefi M.R., Cockerham K.P., McDermott M.W. Brown tumor of secondary hyperparathyroidism involving the superior orbit and frontal calvarium // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2006. Vol. 22. P. 304–306.
27. Nickolas T.L., McMahon D.J., Shane E. Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 3223–3232.
28. Jamal S.A., Hayden J.A., Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis // *Amer. J. Kidney. Dis.* 2007. Vol. 49. P. 674–681.
29. Kok M., Case D., Billingsly J. The use of bone scintigraphy to evaluate metastatic calcification caused by end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism // *Clin. Nucl. Med.* 2003. Vol. 28. P. 144–145.
30. Kosowicz J., Bolko P., Swiderski A. Results of bone scintigraphy, densitometry and radiography in secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003. Vol. 109. P. 125–135.
31. Gupta R.K., Voss D.M., McHutchison A.G., Hatfield P.J. Osteitis fibrosa cystica (brown tumor) in a patient with renal transplantation: Report of a case with aspiration cytodiagnosis // *Acta Cytol.* 1992. Vol. 36. P. 555–558.
32. Cozzolino M., Gallieni M., Brancaccio D. et al. Vitamin D retains an important role in the pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic V // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. P. 566–577.
33. Holick M.F. Vitamin D for health and in chronic kidney disease // *Sem. Dial.* 2005. Vol. 18. P. 266–275.
34. Moe S.M., Drüeke T.B. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating *calcium*, phosphorus, and *calcium*-phosphorus product // *Amer. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. P. 369–379.
35. Al-Baaj F., Speake M., Hutchison A.J. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 775–782.
36. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L.M. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1516–1525.
37. Cannella G., Messa P. Therapy of secondary hyperparathyroidism to date: vitamin D analogs, calcimimetics or both? // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. P. 399–402.
38. Graciela Garcia M., Leanza H., Najun Zarazga C., Barreneche M. Medical parathyroidectomy. Its efficacy in treatment of lower maxillary brown tumor // *Medicina (B Aires).* 1996. Vol. 56. P. 59–62.

39. *Shomig M., Ritz E.* Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients. 2. Indication for parathyroidectomy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol 15. Suppl. 5. P. 25–29.
40. *Fernandez E., Belart M., Montolis J.* Regression of brown tumour after 3 years of treatment with intravenous calcitriol in haemodialysis patient // *Ibid.* 1996. Vol. 11. P. 398–399.
41. *Coco M., Glicklich D., Faugere M.C. et al.* Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2669–2676.
42. *Coen G.* Adynamic bone disease: an update and overview // *J. Nephrol.* 2005. Vol. 18. P. 117–122.
43. *Cunningham J.* Bisphosphonates in the renal patient // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1505–1507.
44. *Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W.* Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 3319–3325.
45. *Block G., Martin K., de Francisco A. et al.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1516–1525.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.