

УДК616.71-007.234+616-036.12

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, А.А. Енькин, К.Г. Старосельский, Ю.В. Константинов, Г.Ю. Тимоховская, П.Ф. Карпенко, В.А. Данилова, Е.А. Конюхов, И.А. Байдак

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК*С.-Петербургский университет, медицинский факультет*

Терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) — тяжелое состояние, по поводу которого у клиницистов возникает множество проблем, требующих решения. Одной из таких проблем являются метаболические заболевания костей — ренальные остеодистрофии, поражающие практически всех больных с ХБП еще до начала заместительной терапии [1-3]. При всех формах ренальных остеодистрофий отмечается увеличение риска переломов [4]. По сравнению с общей популяцией риск перелома шейки бедра у больных с уремией возрастает в три, четыре раза [5]. Большинство переломов у таких больных происходит вследствие генерализованной потери костной массы — остеопороза, развивающегося на фоне ренальных остеодистрофий. После трансплантации почки появляются дополнительные факторы риска: применение кортикостероидов и иммуносупрессоров [6], способствующих прогрессированию остеопороза, который у 7-15% больных осложняется переломами [7]. В диагностике ренальных остеодистрофий основным методом остается биопсия кости. Однако этот технически сложный метод не дает возможности предсказывать риск возможных переломов и является инвазивным вмешательством, что затрудняет его широкое и повторное применение. В настоящее время в клинической практике активно используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). По мнению ряда авторов [8, 9], этот точный и удобный метод наиболее перспективен для изучения минеральной плотности кости. В последние годы накоплен значительный опыт по применению ДРА для диагностики остеопороза и предсказания риска переломов в общей популяции [9-11]. Следует признать, что авторы большинства работ по использованию этого метода для изучения костной патологии у больных с ХБП ограничивались однократным измерением минеральной плотности одного отдела скелета, работы выполнялись с участием небольших групп больных, не был проведен анализ динамики плотности кости. Все сказанное позволяет считать актуальным изучение закономерностей изменения минеральной плотности костей (МПК) у пациентов с ХБП при использовании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, направленное на выявление факторов риска развития остеопороза.

© С.О. Мазуренко, А.И. Шишкин, А.А. Енькин, К.Г. Старосельский, Ю.В. Константинов, Г.Ю. Тимоховская, П.Ф. Карпенко, В.А. Данилова, И.А. Конюхов, И.А. Байдак, 2006

В представленном исследовании была поставлена цель изучить с помощью ДРА закономерности изменения показателей МПК в трех отделах скелета (дистальном отделе предплечья, проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника) у больных с ХБП до получения заместительной терапии, у получающих лечение гемодиализом и перенесших трансплантацию почки в зависимости от клинических показателей, а именно:

- 1) выявить основные факторы риска, определяющие низкие показатели МПК в исследуемых группах больных;
- 2) выполнить сравнительный анализ показателей МПК в различных группах больных ХБП, разделенных по полу, возрасту, вариантам фармакотерапии;
- 3) определить возможности динамического использования ДРА в наблюдении за состоянием скелета у больных ХБП, получающих гемодиализ или перенесших трансплантацию почки, а также определить, в какой степени показатели МПК у этих больных способны предсказывать риск переломов.

Методы исследования. Всего обследовано 182 пациента: 79 мужчин и 103 женщины. Все пациенты были разделены на три основные группы: больные ХБП до получения заместительной терапии; больные ХБП, получавшие лечение гемодиализом, различные сроки; больные ХБП, перенесшие успешную трансплантацию почки. Кроме того выделяли следующие подгруппы: в зависимости от пола — отдельно рассматривали мужчин и женщин, в зависимости от проводимой дополнительной терапии — пациенты, получавшие и не получавшие регулярно альфакальцидол.

В группу больных с терминальной стадией ХБП до получения заместительной терапии были включены 38 пациентов, 15 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 15 до 66 лет (средний возраст, $41,1 \pm 10,5$ лет) с хронической почечной недостаточностью, с уровнями креатинина выше $0,71$ ммоль/л. Всем больным этой группы было выполнено денситометрическое исследование в рентгенологическом отделении ЦМСЧ № 122 в период лечения в различных клиниках города или преддиализной подготовки. Из 24 женщин, представленных в этой группе, средний возраст которых составил $38,7 \pm 10,1$ лет (от 15 до 54 лет), большинство имели нарушения менструального цикла в анамнезе в виде задержек менструаций и/или дисгормональных кровотечений.

В группу больных, получавших лечение гемодиализом, вошли 108 больных ХБП (50 мужчин, 58 женщин) в возрасте от 16 до 68 лет ($42,9 \pm 11,3$ лет). Средняя продолжительность лечения с момента начала гемодиализа составила $42,3 \pm 28,6$ месяца, варьируя от 12 до 136 месяцев. Среднее содержание щелочной фосфатазы и интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови составило соответственно $362,6 \pm 253,1$ МЕ/л и $731,8 \pm 253,1$ пг/мл. 60 больных (27 мужчин и 33 женщины) получали лечение альфакальцидолом, средняя кумулятивная доза которого составила $30,86 \pm 42,2$ мкг.

Группу больных, перенесших удачную трансплантацию почки, составили 36 больных (14 мужчин, 22 женщины) в возрасте от 15 до 54 лет (в среднем $33,4 \pm 10,9\%$). Все пациенты до трансплантации получали заместительную терапию гемодиализом. Средняя суммарная продолжительность лечения с момента начала гемодиализа, включающая срок функционирования трансплантата, составила $78,4 \pm 34,1$ месяца, варьируя от 17 до 157 месяцев. Средняя продолжительность функционирования трансплантата до выполнения денситометрии, составила $46,9 \pm 29,3$ месяцев, варьируя от 6 до 110 месяцев. Среднее содержание общей щелочной фосфатазы в крови составило $283,6 \pm 214,1$ МЕ/л, и паратиреоидного гормона — $353 \pm 361,2$ пг/мл. 11 (30,6%) больных (4 мужчины и 7 женщин), получали лечение альфакальцидолом, средняя кумулятивная доза которого составила $52,3 \pm 94,3$ мкг. Все больные после трансплантации получали трехкомпонентную схему иммуносупрессии, включавшую: циклоспорин-А в средней дозе 4 мг/(кг·сут); преднизолон $0,2$ мг/(кг·

с,ут);азатиоприн 2 мг/(кг-с,ут). В рассмотрение принимались кумулятивные дозы пред- низолона — наиболее серьезного, согласно литературным данным, фактора, влияющего на минеральную плотность костей, которая составила в среднем 13491,7+9272,1 мг. Общее клиническое обследование больных проводили один раз в месяц. Массу тела определяли до и после диализа. Масса тела, используемая в статистическом анализе, была средней величиной трех измерений после диализа, выполненных за неделю до денситометрического исследования. У всех больных один раз в месяц определяли концентрацию общего кальция, неорганического фосфата и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Для определения концентрации интактного паратгормона применяли метод его радиоиммунного анализа. Лучевое обследование больных включало денситометрию и рентгенографию. Потерю костной ткани оценивали методом денситометрии с использованием ДПА (аннарат QDR-4500 Elite фирмы Hologic, USA) в центре диагностики и лечения остеопороза ЦМСЧ № 122. Исследование выполняли в трех отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра, предплечье). Оценивали минеральную плотность костей поясничного отдела L1-L4, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. Для статистической обработки полученных данных применяли программу прикладного статистического анализа «StatSoft Statistica v. 6»>. В каждой из приведенных методик критический уровень значимости определен значением не более 0,05.

Результаты исследования. У всех пациентов, вошедших в исследование, в трех отделах скелета (табл. 1) выраженность дефицита минеральной плотности костной ткани (пропорции остеопении: $-2,5 < T < -1,0$, и остеопороза: $T \leq -2,5$ в различных отделах скелета распределялись неравномерно (рис. 1). Наиболее часто остеопороз встречался в

Таблица 1

Денситометрические показатели всех пациентов вошедших в исследование

Отдел скелета	Минеральная плотность костн, г/CM ³	Критерии		Остеопороз, %	Остеопения, %
		T	Z		
Предплечье	0,523 ± 0,12	0,909 ± 0,15	-1,71 ± 2,0	-1,31 ± 2,0	-39,2 23,0 14,9
L1-L4	0,830 ± 0,15	1,11 ± 1,1	-1,37 ± 1,2	1,07 ± 1,4	-1,02 ± 1,2
Бедро					

%

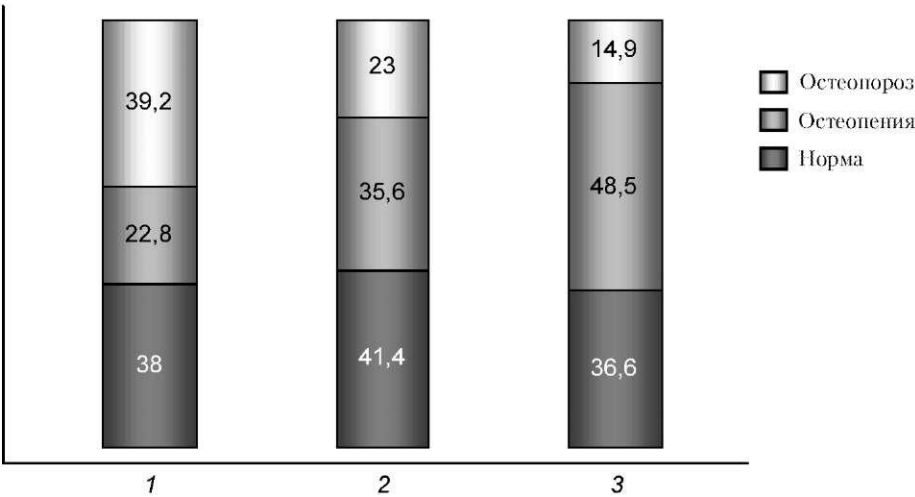


Рис. 1. Выявляем ость остеопороза, остеопении и нормы в общей популяции обследованных пациентов:

1 - кости предплечья; 2 — поясничный отдел позвоночника; 3 — бедренная кость

предплечье (39,2%), далее следовал поясничный отдел позвоночника (23%), реже всего остеопороз выявлялся в проксимальном отделе бедра (14,9%). У пациентов с ХБП до получения лечения гемодиализом дефицит костной массы (МПК) был обнаружен у 11 пациентов (табл. 2), при этом в костях предплечья у семи пациентов (из них остеопороз у 3 и остеопения у 4); в поясничном отделе позвоночника — L1-L4, у 11 пациентов (остеопороз имел место у 2 и остеопения у 9 пациентов), в проксимальном отделе бедра дефицит МПК отмечен у 10 пациентов (остеопороз у 1 и остеопения у 9) (рис. 2,а-е). Ни у одного пациента из группы больных до начала заместительной терапии не было указаний на переломы в анамнезе.

Таблица 2

Результаты денситометрического исследования 35 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности до начала лечения гемодиализом

Отдел скелета	Минеральная плотность кости, г/см ²	Критерий		Остеопороз, %	Остеопения, %
		T	Z		
Предплечье	0,598 ± 0,09	-0,10 ± 1,33	-0,30 ± 1,26	8,6	11,4
L1-L4	0,999 ± 0,12	-0,59 ± 1,2	-0,25 ± 1,15	5,7	25,7
Бедро	0,930 ± 0,11	-0,54 ± 0,9	-0,21 ± 0,88	2,9	25,7

В группе пациентов, получающих заместительную терапию только гемодиализом (табл. 3), дефицит костной массы был обнаружен в предплечье у 63% пациентов (из них 35,2% имели остеопороз), в L1-L4 у 50,3% (остеопорозу 23,2%) и в проксимальном от- деле бедра у 62% больных (остеопорозу 14,8%). У 10 больных были указания на переломы в анамнезе либо переломы были отмечены в процессе наблюдения, (рис. 2,а-е). У

Таблица 3

Результаты денситометрического исследования 108 больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию гемодиализом

Отдел скелета	Минеральная плотность кости, г/см ²	Критерий		Остеопороз, %	Остеопения, %
		T	Z		
Предплечье	0,521 ± 0,115	-1,82 ± 1,96	1 4 i lj94	35,2	27,8
L1-L4	0,909 ± 0,141	-1,44 ± 1,29	-1,0 ± 1,32	23,2	36,1
Бедро	0,826 ± 0,148	-1,40 ± 1,17	-1,02 ± 1,16	14,8	47,2

пациентов после трансплантации почки (табл. 4) дефицит костной массы был обнаружен в дистальном отделе предплечья у 86,1% пациентов (из них остеопороз у 72,2%), в L1-L4 у 83,4% (остеопороз в 41,1%), и в проксимальном отделе бедра у 80,6% больных (остеопороз у 33,4%) (рис. 2, а-в). У шести больных были указания на переломы в анамнезе, либо переломы были отмечены в процессе наблюдения.

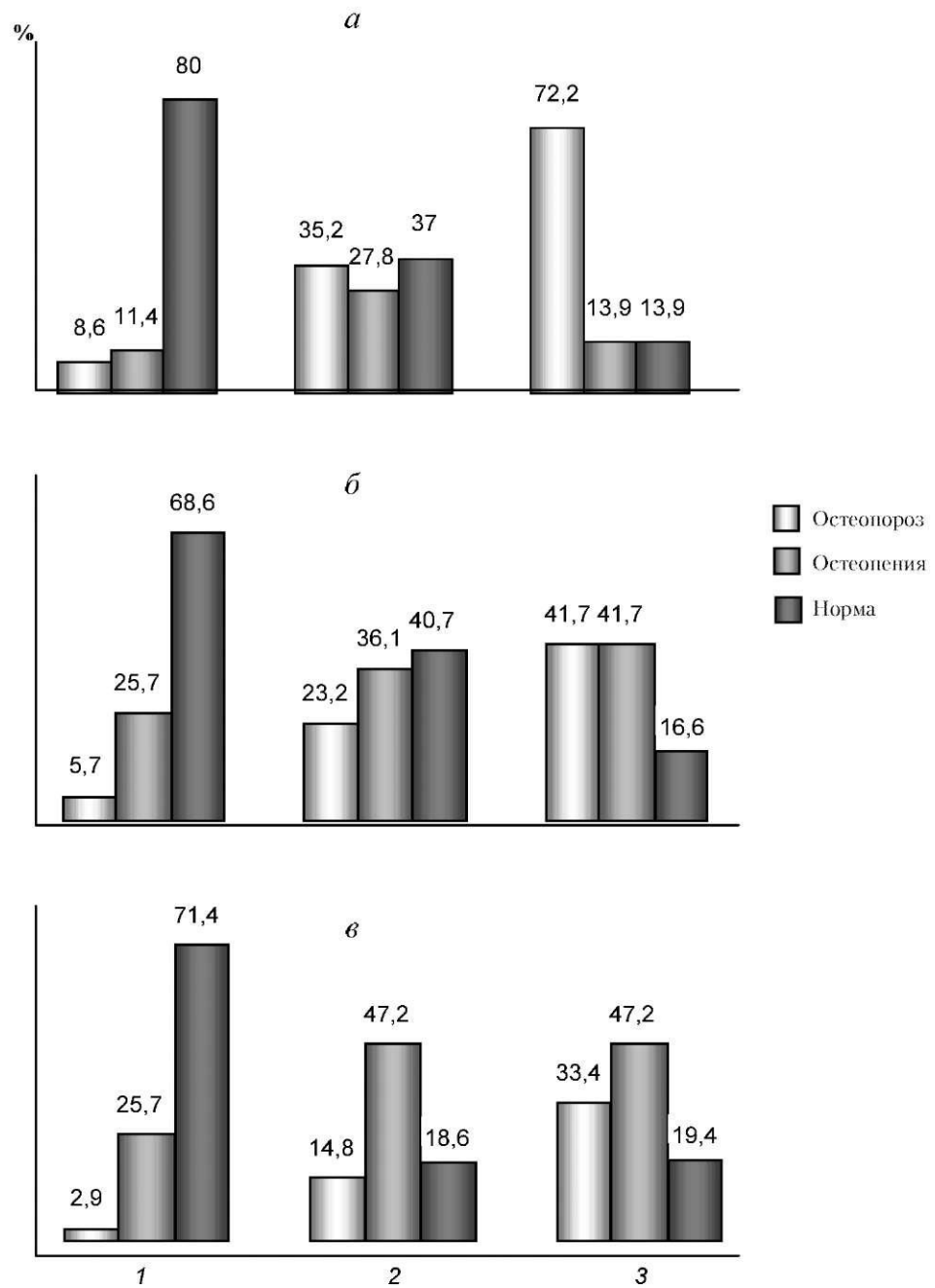


Рис. 2. Выявляемость остеонороза и остеонении в группах: — кости предплечья, б — поясничный отдел позвоночника, в — бедренная кость; 1 — до диализа; 2 — гемодиализ; 3 — после трансплантации почки

Результаты денситометрического исследования 36 больных после трансплантации почки

Отдел скелета	Минеральная плотность кости, г/см ²	Критерий		Остеопороз, %	Остеопения, %
		T	Z		
Предплечье	0,453 ± 0,096	-2,97 ± 1,73	-2,70 ± 1,89	72,2	13,9
L1-L4	0,822 ± 0,135	-2,14 ± 0,14	-1,98 ± 1,37	41,7	41,7
Бедро	0,747 ± 0,116	-2,04 ± 0,97	-1,84 ± 1,05	33,4	47,2

Изучение влияния различных факторов на показатели минеральной плотности костей. В группе додиализных больных ХБП отмечено влияние на МПК таких конституциональных факторов, как возраст и рост. Возраст отрицательно коррелировал с критерием Гпредплечья ($r = -0,37$), МПК ($r = -0,37$) и критерием $TQ' = -0,5$ проксимального отдела бедра ($Q_j < 0,05$). Рост положительно сказывался на МПК предплечья ($r = +0,38$; $^{\wedge} < 0,05$). Установлено существенное отрицательное влияние на МПК всех изученных отделов длительности постменопаузального периода или аменореи ($r = -0,54$; $^{\wedge} < 0,01$). Не выявлено достоверного влияния на МПК додиализных больных ХБП массы тела, индекса массы тела, а также клинических показателей — длительности ХБП, уровня иПТГ и щелочной фосфатазы в крови. Ни один пациент данной группы не получал альфакальцидола до начала диализа и не имел указаний на применение преднизолона для лечения основного или сопутствующих заболеваний.

В группе больных ХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом при изучении влияния конституциональных признаков пациентов (возраста, роста, массы тела, индекса массы тела) на МПК в изученных отделах скелета не выявлено ассоциации МПК с возрастом гемодиализных больных ($Q_j > 0,05$). Рост больных наилучшим образом ассоциировался с МПК предплечья $Q = +0,49$ и значительно хуже, но достоверно с МПК бедра ($r = +0,20$) и поясничного отдела позвоночника $Q = +0,28$ ($Q_j < 0,05$). Масса тела пациентов наиболее сильно положительно коррелировала с МПК предплечья и бедра ($r = +0,57$), и значительно слабее, но также достоверно с МПК поясничного отдела позвоночника ($r = +0,34$; $p < 0,001$). Индекс массы тела лучшим образом демонстрировал ассоциацию с МПК бедра $Q = +0,49$ и предплечья ($r = +0,37$; $p < 0,001$), меньше всего с МПК поясничного отдела позвоночника $Q = +0,29$; $p < 0,01$). Из факторов, отрицательно влияющих на МПК в исследованных отделах, наибольшее влияние (в порядке убывания) установлено для среднего уровня иПТГ ($r = -0,66$; $p < 0,001$), средних показателей щелочной фосфатазы ($r = -0,59$; $p < 0,001$) и длительности заместительной терапии ($r = -0,56$; $p < 0,001$). Не проявила влияния на МПК больных, получавших лечение гемодиализом, длительность менопаузы у женщин ($Q_j > 0,05$). Не выявлено достоверного влияния на показатели МПК кумулятивной дозы преднизолона и альфакальцидола; не обнаружено зависимости показателей МПК от уровней кальция и фосфора крови ($Q_j > 0,05$).

В группе больных ХБП с функционирующим трансплантатом установлено «парадоксальное» положительное влияние возраста на показатели МПК поясничного отдела позвоночника ($Q_j < 0,01$), в отличие от других отделов скелета. Из конституциональных факторов положительное влияние на МПК оказала масса тела больных, причем наиболее значимое на МПК предплечья ($r = +0,46$) и бедра ($r = +0,37$) ($Q_j < 0,05$). Для роста выявлено положительное влияние только на МПК бедра больных $\phi < 0,05$). Из клинических параметров только для показателей иПТГ установлена отчетливая отрицательная корреляция с МПК всех исследованных отделов. Уровни щелочной фосфатазы достоверно коррелировали с показателями МПК предплечья и поясничного отдела позвоночника ($Q_j < 0,05$). Обнаружено отрицательное влияние суммарной длительности заместительной терапии ХБП, включая гемодиализ и срок функционирования трансплантата, только на МПК поясничного отдела позвоночника ($Q_j < 0,05$). Выявлено положительное влияние длительности функционирования трансплантата на критерии Γ и Z , характеризующие МПК предплечья ($Q_j < 0,01$), в отличие других исследованных отделов скелета. Длительность менопаузы и/или аменореи отрицательно коррелировала с показателями МПК всех изученных отделах скелета, однако достоверно это влияние проявило себя только в отношении показателей плотности кости поясничного отдела позвоночника ($Q_j < 0,05$). Кумулятивная доза преднизолона отрицательно ассоциировалась с критериями Γ предплечья ($Q_j < 0,05$), а кумулятивная доза альфакальцидола положительно влияла на показатели МПК поясничного отдела позвоночника $\phi < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей минеральной плотности кости в выделенных группах и подгруппах. Для уменьшения влияния возрастных и конституциональных различий в выделенных группах сравнение показателей МПК исследованных отделов скелета выполнялось с использованием критерия χ^2 . Сравнительный анализ проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса. В группе додиализных больных показатели МПК, оцененные по критерию Z , незначительно отклонялись от среднепопуляционной нормы (0) во всех исследованных отделах скелета ($Q_j > 0,05$). В группах диализных больных и больных с функционирующим трансплантатом значения критерия Z были достоверно меньше показателей додиализных больных и среднепопуляционной нормы ($Q_j < 0,001$). При этом в группе больных с функционирующим трансплантатом отмечалась самая выраженная потеря МПК в сравнении с другими группами и среднепопуляционными показателями ($Q_j < 0,001$). При сравнении МПК по критерию Z между изученными отделами скелета в каждой отдельной группе наиболее выраженная потеря МПК выявлена в костях предплечья у больных с функционирующим трансплантатом, несколько меньшая у диализных больных ($Q_j < 0,001$). При сравнении МПК, оцененного по критерию Z , у мужчин и женщин в каждой группе не было получено достоверного различия

между ними $Q_j > 0,05$.

Для подтверждения или опровержения гипотезы о малом влиянии возраста на минеральную плотность костей у больных ХБП вариационные ряды основных групп были разделены по медиане на две возрастные подгруппы: младшую и старшую. Сравнительный анализ выполняли с применением критерия Манна—Уитни. В группе больных ХБП до получения заместительной терапии достоверное различие получено только по критерию Т, характеризующему МПК предплечья, и по МПК и критерию Гбедр $Q_j < 0,05$), что подтвердило результаты корреляционного анализа. В группе гемодиализных больных достоверное различие получено по всем показателям, характеризующим МПК предплечья $Q_j < 0,05$). Как в группе додиализных больных ХБП, так и в группе гемодиализных больных старшие пациенты имели худшие показатели МПК по сравнению с младшими. Иная картина была отмечена у больных с функционирующим трансплантатом. Достоверные различия по показателям МПК в этой группе были выявлены только в поясничном отделе позвоночника $Q_j < 0,05$); причем в старшей возрастной группе значения показателя МПК были выше, чем в младшей, что, безусловно, и отразилось на положительной корреляции возраста с МПК поясничного отдела позвоночника у больных ХБП после пересадки почки. Было отмечено, что группу больных с функционирующим трансплантатом составляли преимущественно молодые пациенты и средний возраст старшей возрастной группы ($43,9 \pm 5,4$) незначительно отклонялся от возраста, соответствующего «пика» костной массы.

В группе гемодиализных больных регулярно получавших альфакальцидол, отмечены более высокие значения показателей МПК, оцененных по критерию Д по сравнению с диализными пациентами, не получавшими этот препарат во всех исследованных отделах скелета $Q_j < 0,05$). В группе пациентов с функционирующим трансплантатом, получавших альфакальцидол, средние значения критерия Δ во всех отделах скелета также превышали средние значения у больных, не получавших этот препарат, однако недостоверно $Q_j > 0,05$).

Динамика минеральной плотности кости по данным повторной денситометрии. Для 144 пациентов из выборки больных (182), включенных в исследование, были проведены повторные денситометрические исследования примерно через год с момента первого исследования. Разницу между значениями МПК первого и повторных исследований обозначали как проценты от исходного значения МПК (г/см^2) со знаком «+», если имела место прибавка костной массы, и со знаком «-» в случае ее потери. Средние значения изменения МПК рассматривались дифференцированно для двух основных групп пациентов (больные, получающие лечение гемодиализом, и больные с функционирующим трансплантатом), а также отдельно для мужчин и женщин и подгрупп пациентов, получавших и не получавших лечение альфакальцидом. В группе больных, получающих гемодиализ и не получавших лечения альфакальцидом, в основном отмечалась потеря МПК в среднем на $3,1 \pm 4,1\%$ в костях предплечья, $4,2 \pm 3,6\%$ в поясничном отделе позвоночника и на $4,4 \pm 5,5\%$ в проксимальном отделе бедра. При этом не было отмечено статистически достоверной разницы $Q_j > 0,05$ между значениями МПК в динамике у мужчин и женщин (табл. 5).

Таблица 5

Динамика минеральной плотности кости за год по данным повторной денситометрии в группе гемодиализных больных, не получавших лечения альфакальцидом

Отдел скелета	Средние значения, %	Пределы, % /о		Средние значения в подгруппах, %		
				Мужчины	Женщины	P
Предплечье	$-3,1 \pm 4,1$	-10,7	+1,9	$-4,4 \pm 4,4$	$-2,8 \pm 2,3$	$>0,05$
L1-L4	$-4,2 \pm 3,6$	-14,6	+1,2	$-3,9 \pm 3,9$	$-4,8 \pm 2,9$	$>0,05$
Бедро	$4,4 \pm 5,5$	-19,8	+0,3	$-4,1 \pm 6,7$	$-4,9 \pm 2,2$	$>0,05$

В группе больных получавших лечение гемодиализом и альфакальцидом, отмечена преимущественная прибавка МПК под влиянием препарата во всех изученных отделах скелета (табл. 6). Статистически достоверной разницы между значениями показателей у мужчин и женщин в этой подгруппе также не было $Q_i > 0,05$).

В обеих описываемых подгруппах больных отмечался значительный разброс значений изменения МПК, от потери до прибавки костной массы, вне зависимости от лечения альфакальцидом, поэтому был выполнен корреляционный анализ влияния ку-

Динамика минеральной плотности кости за год по данным повторной денситометрии в группе больных, получавших лечение гемодиализом и лечение альфакальцидом

Отдел скелета	Средние значения, %	Пределы изменения, % /о		Средние значения в подгруппах О/о		
				Мужчины	Женщины	P
Предплечье	$+2,0 \pm 6,6$	-7,8	+8,9	$+3,2 \pm 7,7$	$+1,7 \pm 6,1$	$>0,05$
L1-L4	$+6,3 \pm 5,6$	-5,5	+9,8	$+5,2 \pm 4,6$	$+6,8 \pm 5,9$	$>0,05$
Бедро	$+3,5 \pm 4,8$	-8,2	+3,4	$+4,0 \pm 2,7$	$+3,2 \pm 5,6$	$>0,05$

мулятивной дозы альфакальцидола на изменение МПК в подгруппе диализных больных, получавших этот препарат. С использованием коэффициента корреляции Спирмена во всех отделах выявлена положительная ассоциация между кумулятивной дозой альфакальцидола и прибавкой костной массы (табл. 7).

Таблица 7
Зависимость ежегодной динамики минеральной плотности кости у гемодиализных больных от кумулятивной дозы альфакальцидола

Отдел скелета	Коэффициент корреляции «г» Спирмена	P
Предплечье	+0,48	<0,01
L1-L4	+0,52	< 0,001
Бедро	+0,55	< 0,001

Таблица 2

В группе пациентов с функционирующим трансплантатом, не получавших лечения альфакальцидолом, во всех отделах наблюдалась потеря костной массы. Средняя потеря МПК за год варьировала от минимальной ($3,49 \pm 2,19\%$) в поясничном отделе позвоночника до максимальной ($4,63 \pm 3,8\%$) в костях предплечья. При этом пределы значений потери костной массы за год наблюдения варьировали от 10,7% в предплечье до 0,1% в позвоночнике. Статистически достоверной разницы в потере костной массы у мужчин и женщин не было обнаружено ни в одном из изученных отделов скелета ($Q > 0,05$).

В группе больных с функционирующим трансплантатом, получавших лечение альфакальцидолом, средние значения изменения минеральной плотности кости за год лечения демонстрировали положительную динамику МПК во всех изученных отделах скелета (табл. 8), варьируя от минимальной ($4,45 \pm 6,35\%$) в бедре до максимальной ($6,12 \pm 8,5\%$) в поясничном отделе позвоночника. Пределы значений изменения МПК за год варьировали от потери 5,5% до прибавки 14,9% в поясничном отделе позвоночника. После сравнительного анализа показателей изменения МПК у мужчин и женщин этой подгруппы существенной разницы не выявлено ($\phi > 0,05$). Кроме того, был выполнен корреляционный анализ влияния кумулятивной дозы альфакальцидола на изменение МПК в подгруппе пациентов с функционирующим трансплантатом, получавших этот препарат. Коэффициент корреляции указывает на положительную

Динамика минеральной плотности кости за год по данным повторных денситометрий в группе больных с функционирующим трансплантатом почки, не получавших лечения альфакальцидолом

Отдел скелета	Средние значения, %	Пределы значения, %/о		Средние значения изменения в подгруппах, %		
				Мужчины	Женщины	P
Предплечье	$-4,63 \pm 3,8$	-10,7	-1,0	$-5,7 \pm 4,5$	$-2,7 \pm 1,4$	>0,05
L1-L4	$-3,49 \pm 2,2$	-6,3	-0,1	$-2,6 \pm 2,3$	$-4,7 \pm 1,6$	>0,05
Бедро	$-4,12 \pm 2,8$	-7,7	-0,9	$-3,2 \pm 2,3$	$-4,5 \pm 2,9$	>0,05

ассоциацию между кумулятивной дозой альфакальцидола и прибавкой костной массы во всех отделах ($Q_j < 0,01$).

Обсуждение результатов. В настоящем исследовании выполнен сравнительный анализ данных денситометрии трех стандартных отделов скелета (дистального отдела предплечья, поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра) 182 разноплановых больных ХБП (до диализа, на гемодиализе и после удачной трансплантации почки), наблюдавшихся в различных нефрологических центрах С.-Петербурга на протяжении нескольких лет (1998-2005 гг.). Установлено, что у большинства пациентов (59,8%) имел место дефицит костной массы ($T < -1,0$) во всех изученных отделах скелета. При этом процент больных с установленным остеопорозом ($T < 2,5$) варьировал от 15,1% в проксимальном отделе бедра до 37,4% в костях предплечья. При анализе МПК в отдельных группах наилучшие показатели минеральной плотности кости во всех отделах выявлены в группе додиализных больных ХБП. Средние показатели МПК по критерию T не выходили за пределы общепопуляционной нормы ($T > -1,0$) ни в одном из трех изучаемых отделов скелета, а критерий Z , нивелирующий влияние возраста на показатели минеральной плотности кости, достоверно не отклонялся от «нормального нуля» ($Q_i > 0,05$). Несмотря на то что дефицит костной массы был выявлен почти у трети (31,4%) больных этой группы, количество пациентов с остеопорозом варьировало от 2,9% (в проксимальном отделе бедра) до 8,6% (в дистальном отделе предплечья). Анализ всех больных с дефицитом МПК в додиализной группе показал наличие серьезных факторов риска развития остеопороза, например менопауза у женщин, в том числе после хирургических вмешательств, пожилой возраст (мужчина 66 лет), длительный стаж курения и злоупотребления алкоголем, сопутствующие заболевания (язвенная болезнь желудка, хронический обструктивный бронхит). Результаты исследований большей частью подтверждают раннее изменение метаболизма костной ткани на фоне падения функции почек при ХБП [12-14], однако после анализа данных по минеральной плотности костной ткани у 13 848 пациентов старше 20 лет с легкой и умеренной степенью тяжести ХБП не обнаружено существенного влияния функции почки на минеральную плотность костной ткани [15]. К сожалению, столь крупного исследования минеральной плотности костей у больных с тяжелой степенью ХБП не проводилось в период преддиализной подготовки. Все выводы о распространенности остеопении у больных ХБП в период преддиализной подготовки строились на анализе меньших групп больных. Так, в исследовании M. Rix et al. [13] у больных ХБП в период преддиализной подготовки выявлен дефицит костной массы в позвоночнике - 6,3%, в бедре - 12,1%, и в предплечье - 5,7%, против соответственно результатов нашего исследования: -5,5% в позвоночнике, - 6,7% в бедре и -0,9% в костях предплечья. Большой дефицит костной массы в исследовании M. Rix et al. [13] может быть объяснен разницей в среднем возрасте исследуемых пациентов: $50,2 \pm 12,2$ против $41,1 \pm 10,5$ в нашем исследовании. Несмотря на то что самые низкие средние показатели МПК в группе додиализных больных ХБП были отмечены в проксимальном отделе бедра, наибольший процент остеопороза ($T < 2,5$) был выявлен в костях предплечья. У большинства пациентов с дефицитом костной массы в бедре значения критерия T не выходили за рамки, отделяющие остеопению от остеопороза. Превалирование наиболее тяжелых изменений МПК в костях преимущественно кортикального типа (предплечье и бедро) объясняется ранним развитием при снижении функции почки вторичного гиперпаратиреоза, провоцирующего преимущественно субкортикальную резорбцию [16]. В группах больных ХБП, получавших заместительную терапию гемодиализом или перенесших трансплантацию почки, средние показатели денситометрии во всех отделах были гораздо хуже. При этом самые низкие значения МПК во всех изученных отделах скелета выявлены в группе больных, перенесших трансплантацию почки. Эти находки нашли отражение и в количестве больных, у которых были выявлены дефицит костной массы и остеопороз. Так, в группе больных, получавших лечение гемодиализом, остеопенический синдром выявлен у 63% пациентов в костях предплечья (из них остеопороз у 35,2%), 50,3% в поясничном отделе позвоночника (остеопороз у 23,2%) и 62% в проксимальном отделе бедра (остеопороз у 14,8%). В группе больных с функционирующим трансплантатом дефицит МПК обнаружен у 86,1% пациентов в костях предплечья (из них остеопороз у 72,2%), 83,4% в поясничном отделе позвоночника (остеопороз у 41,7%) и у 80,6% в проксимальном отделе бедра (остеопороз у 33,4%). Выполненный сравнительный анализ показателей МПК в исследованных группах подтвердил достоверность сделанных находок ($p < 0,001$). Показатели МПК, приближающиеся к популяционной норме, и наименьший процент больных с остеопорозом выявлены у додиализных больных. Самые низкие показатели МПК были отмечены в группе больных, перенесших удачную трансплантацию почки, что может быть связано как с влиянием дополнительных факторов, ускоряющих развитие остеопороза, так и большей длительностью лечения в группе больных с функционирующим трансплантатом ($78,4 \pm 34,1$ мес.) по сравнению с группой больных получающих лечение гемодиализом ($42,3 \pm 34,1$ мес.). Из трех изучаемых отделов скелета остеопороз наиболее часто выявлялся в костях предплечья, что, по-видимому, также отражает гиперпаратиреоидную костную резорбцию [16, 17]. После анализа частоты встречаемости остеопенического синдрома в выделенных группах был выполнен анализ степени влияния различных факторов, определяющих МПК у больных ХБП.

Влияние конституциональных факторов на показатели МПК в общей популяции хорошо изучено. Возраст является наиболее надежной детерминантой, определяющей плотность костной ткани. Период роста и развития, характеризующийся нарастанием МПК, завершается в 20-25-30 лет достижением пиковой (максимальной) костной массы. Далее, после 40 лет начинается постепенное убывание МПК со скоростью 1-2% в год, которое продолжается до глубокой старости. С помощью корреляционного анализа показано незначительное и непостоянное влияние возраста на показатели МПК (включая критерии T и Z) в изученных отделах скелета. Наиболее существенно возраст сказался на МПК по критерию T проксимального отдела бедра в группе додиализных больных ХБП ($r = -0,5$; $p < 0,01$), отрицательно возраст коррелировал и с МПК бедра и критерием T предплечья больных этой группы ($Q_j < 0,05$). В группе больных, перенесших аллотрансплантацию почки, было обнаружено на первый взгляд парадоксальное, положительное влияние возраста на показатели МПК во всех исследованных отделах скелета. Однако достоверно возраст коррелировал только с показателями МПК поясничного отдела позвоночника ($Q_j < 0,01$). Объясняется положительное влияние возраста на показатели МПК у больных с пересаженной почкой, вероятно, средним возрастом пациентов этой группы — $33,4 \pm 10,9$ лет, который соответствовал пику костной массы в общей популяции. Выполненный в дальнейшем сравнительный анализ показателей МПК в двух возрастных группах больных с почечным трансплантатом, разделенных по медиане вариационного ряда возрастов, подтвердил обнаруженный «парадокс». Показатели МПК L1-L4 старшей возрастной группы достоверно превышали показатели МПК младшей. Средний возраст младшей группы составил $25,1 \pm 5,14$ лет, при этом средняя продолжительность заместительной терапии ХБП в этой группе составила $81,2 \pm 31,8$ месяцев, или $6,8 \pm 2,9$ лет. Несложно подсчитать, что у большинства больных этой группы заместительная терапия ХБП была инициирована еще до завершения формирования скелета, т.е. до набора пиковой костной массы. Мы не принимаем в расчет продолжительности ХБП, которая пришлась на период детства у этих больных, что не могло не сказаться на формировании костной массы скелета. В старшей

возрастной группе средний возраст составил $43,9 \pm 5,4$ года, т. е. большая часть больных этой группы находилась в возрасте «пика» костной массы, а средняя продолжительность заместительной терапии $75,2 \pm 37,0$ месяцев, или $6,3 \pm 3,1$ лет, говорит о том, что начало ее пришлось на 37,6 лет, на возраст, когда формирование скелета завершено, а возрастная потеря костной массы еще не существенна. Объяснить тот факт, что достоверной эта разница оказалась только в поясничном отделе позвоночника, можно влиянием гиперпаратиреоза, который, поражая преимущественно компактную костную ткань, вероятно, несколько уравнивал разницу МПК в предплечье и бедре больных с почечным трансплантатом разных возрастных групп.

Из других конституциональных факторов наиболее существенное положительное влияние на показатели МПК в группе пациентов, получавших лечение гемодиализом, оказала масса тела больных и несколько меньшее влияние индекс массы тела. При этом наиболее существенно это влияние проявилось в костях предплечья и бедре ($Q_j < 0,001$). Не было обнаружено влияния массы и индекса массы тела на показатели МПК в группе гемодиализных больных ($Q_j > 0,05$), а также в группе больных с трансплантированной почкой, где масса тела положительно коррелировала только с абсолютными значениями МПК предплечья и бедра и не ассоциировалась с показателями, характеризующими МПК. Положительное влияние массы тела на минеральную плотность костной ткани в общей популяции доказано [19]. Объясняется это стимуляцией формирования кости под влиянием массы тела и повышенным периферическим превращением стероидов в эстрогены в жировой ткани. Положительное влияние массы тела на показатели МПК у гемодиализных больных было обнаружено и в ряде других исследований [18, 20]. Однако объяснить отсутствие зависимости показателей МПК от массы тела в группах гемодиализных больных и больных после трансплантации почки можно только относительно небольшим количеством пациентов в этих группах и действием других факторов, нивелирующих положительное влияние массы тела. Влияние гормональных факторов на МПК в общей популяции проявляется в ускоренной (более 5% в год) потере костной массы женщинами в период менопаузы [21]. Длительность менопаузы соответственно является важной детерминантой, определяющей МПК в этот период. У большинства больных ХБП отмечается снижение концентрации половых гормонов, что может приводить к ановуляции и аменорее у женщин и к импотенции, олигоспермии у мужчин. Вторичный гипогонадизм способен провоцировать развитие остеопении у этих больных [22, 23]. Корреляционный анализ отчетливо продемонстрировал отрицательную зависимость между длительностью менопаузы или аменореи (месяцы) и показателями МПК во всех отделах в группе гемодиализных больных ХБП. В группе пациентов с трансплантированной почкой длительность менопаузы достоверно коррелировала только с показателями МПК поясничного отдела позвоночника ($\phi < 0,05$). Между тем в группе больных ХПН, получавших заместительную терапию гемодиализом, не установлено влияния длительности менопаузы на эти показатели. Подобный феномен у гемодиализных пациентов был отмечен и в ряде других исследований [18].

Непостоянство влияния этого фактора на показатели МПК в различных группах можно объяснить тем, что с развитием терминальной почечной недостаточности гормональные нарушения, проявляющиеся в виде аменореи, дисгормональных кровотечений или менопаузы, наблюдаются у 80% всех женщин. У больных в гемодиализный период вторичная аменорея, обусловленная ХБП, обычно не имеет длительной истории и основное влияние на показатели МПК оказывает аменорея, обусловленная другими причинами (естественной менопаузой, хирургическими вмешательствами по поводу онко-гинекологических заболеваний). У больных, получающих лечение гемодиализом, вторичные гормональные нарушения, обусловленные ХБП, часто имеют преходящий характер, а дополнительное влияние многих других факторов, пагубно сказывающихся на МПК, вероятно, перекрывает отрицательное воздействие дисгормональных нарушений. Мужчины имеют более массивные и плотные кости. Однако при сравнительном анализе показателей МПК по критерию (нивелирующего влияние как пола, так и возраста) не выявлено достоверной разницы в изменении МПК по отношению к возрастной норме у мужчин и женщин ни в одной из выделенных групп. Это свидетельствует о том, что женщины и мужчины с ХБП в основном уравниваются в отношении потери костной массы. Этот вывод был подтвержден и динамическим наблюдением за нашими больными и предыдущими работами других исследователей [24]. Длительность ХБП и продолжительность заместительной терапии являются факторами, определяющими тяжесть костных изменений у больных ХБП. Метаболические и морфологические изменения в костной ткани у больных с нарушенной функцией почки появляются рано и утяжеляются по мере прогрессирования ХБП [16, 25].

В настоящем исследовании влияния длительности ХБП до начала диализа на показатели МПК обнаружено не было. Возможно, это обусловлено двумя факторами. Во-первых, у ряда пациентов оказывается невозможным точно определить время начала почечной недостаточности, так как нарушение функции почки на ранних стадиях не имеет явных клинических проявлений и больные обращаются за помощью только с развитием ее терминальной стадии. Во-вторых, у ряда больных прогрессирование нефросклероза до стадии терминальной ХБП происходит так быстро, что не успевает отразиться в изменении минеральной плотности костной ткани. Продолжительность диализа оказалась одним из самых серьезных факторов, определяющих показатели МПК в группе больных, которые получали лечение гемодиализом. К сожалению, влияние длительности заместительной терапии на показатели МПК у гемодиализных больных проанализировано в немногих исследованиях. Однако выводы имеющихся работ в основном совпадают [26]. В группе больных с трансплантированной почкой суммарная длительность заместительной терапии достоверно отрицательно коррелировала только с показателями МПК поясничного отдела позвоночника. Длительность функции трансплантата оказала некоторое положительное влияние на показатели МПК предплечья, что, возможно, связано с существенным смягчением гиперпаратиреоза этой категории больных и более регулярным лечением препаратами витамина D.

Длительный прием кортикостероидов является одной из причин вторичного остеопороза [27]. Однако в нашем исследовании связь МПК с кумулятивной дозой преднизолона проявила себя в виде незначительно выраженной, но статистически подтвержденной отрицательной зависимости критериев $T_{\text{ти}}$ $Z_{\text{дистального}}$ отдела предплечья в группе больных с функционирующим аллотрансплантатом почки. В большинстве исследований по изучению факторов, влияющих на показатели МПК у больных с почечным трансплантатом, отмечена отрицательная роль кумулятивной дозы преднизолона на плотность костной ткани [22, 28, 29]. Однако степень влияния преднизолона на показатели МПК тех или иных отделов скелета оценивалась по-разному. Отрицательного воздействия других препаратов, назначаемых больным с почечным трансплантатом (циклоsporин), не было обнаружено [30]. В двух других группах (гемодиализных и гемодиализных) больных ХБП не удалось доказать влияния преднизолона на показатели МПК. Не удалось обнаружить ассоциации показателей МПК с кумулятивной дозой преднизолона у гемодиализных больных в исследовании M.W. Taal et al. [18]. Авторы не смогли найти объяснение этому феномену. Вероятно, влияние преднизолона оказывается закамуфлированным влиянием ряда других факторов, определяющих МПК у больных с ХБП. Активные формы витамина D широко используются в современной нефрологии для профилактики и лечения вторичного

гиперпаратиреоза, формирующегося по мере прогрессирования ХБП [31]. Положительное влияние кумулятивной дозы альфакальцидола по данным корреляционного анализа достоверно проявило себя только в отношении показателей МПК поясничного отдела позвоночника в группе больных с аллотрансплантированной почкой. С помощью сравнительного анализа показателей МПК, оцененных по КрНТерпоЗВ подгруппе гемодиализных больных, которые получали лечение альфакальцидолом, показаны более высокие значения МПК в трех отделах скелета, чем в подгруппе больных, не получавших препараты витамина D ($Q_j < 0,05$). Между тем в подгруппе больных с трансплантированной почкой, получавших альфакальцидол, средние значения МПК по критерию Z превышали таковые у больных, не получавших препарата, но эта разница оказалась недостоверной ($Q_j > 0,05$). Проблема интерпретации влияния альфакальцидола на значения МПК в различных группах, очевидно, затруднялась тем, что большинство пациентов начинали прием этого препарата поздно, через несколько лет лечения гемодиализом или после трансплантации почки. Более наглядно влияние этого препарата на изменение МПК у больных ХБП было продемонстрировано при анализе результатов повторных денситометрий, которые обсуждаются ниже. Влияние гиперпаратиреоза на прогрессирование остеопороза у больных ХБП проявило себя отрицательной корреляцией уровней иПТГ с показателями МПК во всех изученных отделах скелета у больных, получавших лечение гемодиализом, и после трансплантации почки ($Q_j < 0,001$). В группе гемодиализных больных ХБП значимой корреляции иПТГ и МПК не было получено ($Q_j > 0,05$). Концентрация щелочной фосфатазы отрицательно коррелировала с показателями МПК в тех же группах, но значения коэффициента корреляции были несколько ниже. Отрицательное влияние гиперпаратиреоза на значения МПК гемодиализных больных было отмечено и в других исследованиях, что подтверждает важность сделанных находок [18, 32].

144 из 182 пациентам, включенным в исследование, денситометрию выполняли повторно один раз в год. Изменения МПК в трех отделах определяли как проценты от предыдущего значения, таким образом, оценивали прибавку или потерю МПК. Оценку «динамики» МПК проводили в каждой группе отдельно для подгрупп, выделенных по полу (мужчины и женщины) и в зависимости от приема препаратов витамина D (альфакальцидола). Из результатов анализа полученных данных следует, что в подгруппах больных, получавших альфакальцидол, в среднем отмечалась прибавка костной массы как в группе гемодиализных больных, так и в группе больных с функционирующим трансплантатом. Больные, не получавшие альфакальцидола, преимущественно теряли костную массу в обеих группах, что отмечено и в других исследованиях. При этом не было обнаружено статистически достоверной разницы в изменении МПК в этих подгруппах между мужчинами и женщинами. С использованием корреляционного анализа отчетливо показана положительная зависимость изменения МПК (проценты) от кумулятивной дозы альфакальцидола как у гемодиализных больных, так и у больных с функционирующим трансплантатом, получавших этот препарат. Изменение минеральной плотности кости в общей популяции лиц с нормальной функцией почки происходит довольно медленно — 1-2% в год, до 5% у женщин в период менопаузы. Обычная погрешность современного прибора DXA составляет примерно 1-2%. Соответственно в наблюдении за состоянием костей у лиц с нормальной функцией почки измерения обычно повторяют не чаще одного раза в год. У больных ХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом или перенесших трансплантацию почки, изменение МПК в год по нашим данным может достигать 10-14%, в среднем составляя 6-7%, соответственно повторные исследования МПК у этой категории больных в определенных ситуациях (подбор терапии, высокие значения щелочной фосфатазы) можно проводить чаще, например один раз в полгода.

В результате выполненного исследования было сделано заключение, что основными факторами риска развития остеопороза у больных ХБП до получения заместительной терапии являются: длительность постменопаузального периода, пожилой возраст; продолжительность и тяжесть ХБП в этих условиях не оказывают значительного влияния на показатели МПК. У больных ХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом или перенесших удачную трансплантацию почки, остеопороз развивается во всех отделах скелета, вовлекая в процесс все типы костной ткани, с опережающим поражением костей компактного типа периферических отделов скелета, а факторами, определяющими риск развития и прогрессирования остеопороза в этих группах, выступают суммарная длительность заместительной терапии, повышенная концентрация паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. В группе больных с функционирующим трансплантатом дополнительным фактором риска прогрессирования остеопороза является длительность постменопаузального периода или аменореи.

Summary

Mazurenko S.O., Shishkin A.N., Enkin A.A., Starosebky K G., Konstantinov U. V., Timohovskaya G. U., Karpenko P.F., Danilova V.A., Konuhov E.A., Baidak U.A. Results of the long-term study of bone mineral density in patients with the end stage of Chronic kidney disease.

The metabolic bone disease is a common complication of the final stage of chronic kidney disease, and may result in considerable morbidity due to decrease in bone mineral density and fractures. The aim of the study was to analyze the relative importance of the risk factors for low bone mineral density and osteoporosis in uremic patients. We report the results of the long-term prospective study examining the prevalence, distribution, and risk factors of progression of low bone mineral density in 182 patients with the end stage of chronic kidney disease. Bone mineral density was measured using dual energy X-ray densitometry in lumbar segment of the vertebral column, femoral neck and forearm. 62% of patients had reduced bone mineral density mainly in the forearm, and in 39,2% bone mineral density was below the osteoporosis threshold. The bone mineral density had significant negative associations with serum parathyroid hormone levels, age of menopause and history of previous fracture. Positive associations were found with weight, alfacalcidol therapy. The study has confirmed the importance of common osteoporosis risk factors, severity of secondary hyperparathyroidism and some other factors in affecting bone mineral density in uremic patients.

Keywords- osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, uremia, chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism.

Литература

10

1. Kurokawa K., Fukagawa M. Uremic bone disease: advances over the last 30 year // J. Nephrol. 1999. Vol. 12. (Suppl. 2). P. S63-S67.
2. Ritz E., Schomig M., Bommer J. Osteodystrophy in the millennium // Kidney Int. 1999. Vol. 56. (Suppl. 73). S. 94-98.
3. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий // Нефрология. 2002. Т. 6. № 3. С. 2-12.
4. Parfitt A.M., Duncan H. Metabolic bone disease affecting the spine // The Spine, 2nd Ed. / Ed. by R. Rothman, E. Simeone. Philadelphia, 1982. P. 775-905.
5. Alem A.M., Sherrard D J., Gillen D.L. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease // Kidney Int. 2000. Vol. 58. N 1. P. 396-399.

6. *Maalouf N.M., Shane E.* Osteoporosis after Solid Organ Transplantation // Clin. Endocrinol. Metabol. 2005. Vol. 90. N. 4. P. 2456-2465.
7. *Durieux S., Mercadal L., Orsel P.* et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients // Transplantation. 2002. Vol. 74. N 4. P. 496-500.
8. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз. М., 2000. 196 с.
9. *Kanis J.A., Gluer C.C.* An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry // Osteopor. Int. 2000. Vol. 11. P. 192-202.
10. *Рахманов А.С., Бакулин А.В.* Костная денситометрия в диагностике остеопении// Остеопор.остеопат. 1998.№ 1. С. 2832.
11. *Cummings S.R., Bates D., Black D.M.* Clinical use of bone densitometry: scientific review // JAMA. 2002. Vol. 288. N 15. P. 1889-1897.
12. *Cundy T., Hand D.J., Oliver D.O.* et al. Who gets renal bone disease before beginning dialysis? // Br. Med.J. 1985. Vol. 290. P 271-275.
13. *Rix M., Andreassen H., Eskilsen P.* et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure // Kidney Int. 1999. Vol. 56 (3). P 1084-1093.
14. *Coen G., Ballanti P., Bonuei E.* et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: Comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH // Nephron. 2002. Vol. 91.N 1. P 103111.
15. *Hsu C.Y., Cummings S.R., Mecculloch C.E., Chertow G.M.* Bone mineral density is notdiminished by mild to moderate chronic renal insufficiency // Kindey Int. 2002. Vol. 61. P 1814-1820.
16. *Chao S.-H. Tsai K.-S., Chieng P.-U.* et al. Bone mineral density profile in uremic and renal transplant patients // Transplant. Proc. 1994. Vol. 26. P 2009-2011.
17. *Brockstedt H., Christiansen P., Mosekilde L.* et al. Reconstruction of cortical bone in untreated primery hyperparathyroidism and following surgery // Bone. 1995. Vol. 16. P 109-117.
18. *Taal M.W., Masud T., Green D., Cassidy M.J.D.* Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P 19221928.
19. *Ortolani S., Trevisan M.L., Bianehi G.* et al. Influence of body parameters on female peak bone massand bone loss //Osteoporos. Int. 1993. Suppl. 1. S. 61-66.
20. *Stein M.S., Packham D.K., Ebeling P.R.* et al. Prevalenceand risk factors forosteopenia indialysispatients // Am.J. Kidney Dis. 1996. Vol. 28. P 515-522.
21. *Manolagas S.C., Kousteni S.,Jilka R.L.* Sex steroids and bone // Recent progress in hormone research. 2002. Vol. 57. N 1. P 385-409.
22. *Caglar M., Adreera L.* Factors affecting bone mineral densityinrenal transplantpatients // Ann.Nucl. Med. 1999.Vol. 13 (3). P 141-143.
23. *Cueto- Manzano A.M., Freemont A.J., Adams J.E.* et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P 1245-1250.

24. *Rickers H., Christensen M., Rodbro P.* Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study // *Clin. Nephrol.* 1983. Vol. 20. P. 302-307.
25. *Keith A., Hruska M.D., Steven L.* et al. Renal osteodystrophy // *New Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 3. P 166-175.
26. *Balon B.P., Zavrantic A.* Bone mineral density by quantitative digital radiography in patients with end-stage renal failure beginning replacement hemodialysis treatment and after one year of treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. R 1899-1992.
27. *Jehle P.M., Daiela R.J.* Use of corticosteroids in nephrology — risk and prevention of osteoporosis induction // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P 565-568.
28. *Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П.* и др. Нарушение процессов костного метаболизма после аллотрансплантации почки и их связь с гиперпаратиреозом и иммуносупрессивной терапией // *Вестн. трансплантол. и искусств. органов.* 2000. № 4. С. 23- 28.
29. *Casez J.P., Lippuner K., Horber F.F.* et al. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisolon and parathyroid hormone // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. R 1318-1326.
30. *Patel S., Kwan J.T., McCloskey E.* et al. Prevalence and causes of low bone density and fracture in kidney transplant patients // *J. Bone Miner. Res.* 2001. Vol. 16. N 10. P 1963-1970.
31. *Drueke T.B.* Treatment of secondary hyperparathyroidism with vitamin D derivatives and calcimimetics before and after start of dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. N. 11. Suppl. S. 20-22.
32. *Gerakis A., Hadjidakis D., Kokkinakis E.* et al. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis // *J. Nephrol.* 2000. Vol. 13. R 437-443.

Статья поступила в редакцию 27 октября 2006 г.