

# ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВТОРИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ГЕМОДИАЛИЗ) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л. Я. РОЖИНСКАЯ, Л. В. ЕГШАТЯН

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий



Большинство первичных и вторичных заболеваний почек приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП), терминальные стадии которой неизбежно ведут к смерти, если не применяются методы почечно-заместительной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почек. Во всем мире растет количество пациентов с терминальной стадией ХБП вследствие гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и генерализованного атеросклероза, и, что существенно, среди лиц моложе 60 лет [28]. По подсчетам экспертов, к 2010 году в США количество пациентов с терминальной стадией ХБП составит 651330 пациентов, из них количество новых случаев составит 129200. На заместительной почечной терапии гемодиализом будут находиться 520240 человек, с функционирующим трансплантатом почки — 178806, и 95550 пациентов будут в числе ожидающих пересадки почки [77]. По данным регистра Российского диализного общества, заместительную почечную терапию получают более 20 тысяч больных, страдающих терминальной стадией ХБП, из них 72% находятся на лечении программным гемодиализом.

Уменьшение количества действующих нефронов вызывает каскад осложнений, включая дефицит витамина D, гиперфосфатемию, снижение всасывания кальция и увеличение продукции гормона околощитовидных желез — паратиреоидного (ПТГ). С начала 30-х годов XX века выявлена связь между гиперплазией околощитовидных желез, развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и ХБП [5].

В исследовании De Voeг и соавт. показано, что до 24% пациентов с ХБП на стадии 3 — 4 имеют умеренно выраженный ВГПТ, 19 — 31% пациентов с терминальной ХБП страдают уже тяжелым ВГПТ [80]. В исследовании Levin и соавт. распространенность ВГПТ у преддиализных пациентов с ХБП на 3 — 5 ст. составила 56% [43].

В феврале 2005 г. было начато европейское проспективное исследование COSMOS, проходящее в 285 центрах 20 стран [24]. Предварительные данные, основанные на результатах обследования 2759 пациентов, показали, что уровень ПТГ, сывороточного кальция, фосфора и СаХР производства были в пределах целевых значений в соответствии с Американскими клиническими рекомендациями по лечению ХБП (K/DOQI 2003г.) менее чем у 30%, 55%, 50% и 66% пациентов, соответственно. Только у 9% пациентов все показатели были в пределах рекомендуемых значений K/DOQI [24].

Нарушения кальций-фосфорного обмена формируют клиническую картину ВГПТ, что проявляется экстраренальными осложнениями — почечной остеодистрофией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 25]. Известно, что кардиоваскулярные заболевания и поражение костей у пациентов с терминальной ХБП взаимосвязаны [41]. Существование сосудистых факторов риска и костных нарушений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП.

«Почему у больных на диализе сердца становятся каменными, а кости фарфоровыми?» [50].

Почечная остеодистрофия (ПОД) — одно из основных и тяжелых осложнений ВГПТ, проявляющееся системным смешанным поражением скелета, ассоциированным с терминальной стадией ХБП. ПОД характеризуется сложным и многофакторным характером и в значительной степени определяет снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов с ХБП.

По данным F. Vagetto и др., остеопороз регистрируется у 46% диализных пациентов [14]. При возникновении ВГПТ, повышенный уровень ПТГ активирует остеокласты и стимулирует деминерализацию костей, приводя к повышению метаболизма — ускорению процессов резорбции и формирования костей с преобладанием резорбции. Новая кость является структурно хрупкой и подвержена высокому риску переломов [15]. У пациентов на диализе наблюдается более чем пятикратное увеличение переломов периферических костей при сравнении с общей популяцией [49].

В многочисленных исследованиях показано, что кальцификация сосудов значительно связана с риском позвоночных переломов, а переломы бедренной кости ассоциированы с двукратным увеличением смертности по сравнению с пациентами с аналогичным переломом без диализа [55, 64]. Длительное пребывание на диализе вместе с пожилым возрастом являются факторами риска амилоидной болезни костей [78]. Доказано, что депонирование  $\beta$ -2-амилоида в шейке бедренной кости увеличивает риск перелома у пациентов, получающих диализ больше 5 лет [23].

Сложность в проблему патологии костей на фоне ХБП вносит то, что у пациентов с ХБП наблюдаются различные варианты нарушения костного метаболизма и может быть их сочетание [36].

В зависимости от характера нарушений костного обмена в 1954 г. Baker S. L. и соавт. [12] выделили следующие виды ПОД у диализных пациентов:

1. Остеомаляцию (у взрослых) или рахит (у детей)
2. Фиброзный остейт (гиперпаратиреоз)
3. Остеосклероз
4. Кальцификацию мягких тканей

Man N.K., Zingraff J. и др. в 1995 г. [52] предложили следующую классификацию ПОД:

1. ПОД с нормальным метаболизмом кости
2. ПОД с высоким костным обменом: фиброзный остейт
3. ПОД с низкой скоростью костного метаболизма: остеомаляцию (связанную с алюминиевой интоксикацией) и адинамическую костную болезнь (АКБ) (связанную и не связанную с алюминиевой интоксикацией).

Авторы выделили еще артропатию, связанную с амилоидозом, кальцификацию мягких тканей, вторичную подагру, остеопороз, флюороз и смешанную спондилоартропатию

(фиброзный остеит, амилоидоз и остеопороз в различных комбинациях).

За последние годы классификация ПОД не претерпела глобальных изменений, в 2006г *Мое S., Druke T.* и др. [56] выделяют следующие формы ПОД:

ПОД с высоким метаболизмом кости (фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия);

ПОД с нормальным обменом кости (умеренный ВГПТ);

ПОД с низким метаболизмом кости (динамическая костная болезнь и остеомалация).

Распространенность высокого или низкого метаболизма кости зависит от многих факторов — стадии ХБП, возраста пациентов, медикаментозных вмешательств, наличия сахарного диабета. Повышенный метаболизм доминирует на стадиях 3 — 4 ХБП, с частотой выявляемости до 90% при биопсии костей [3]. Сниженный метаболизм становится все более распространенной патологией при подавлении уровня ПТГ выше необходимого для нормального ремоделирования костной ткани при ХБП, алюминиевой интоксикации, повышении концентрации кальция в диализате и после тотальной паратиреоидэктомии [37]. У пациентов с терминальной стадией ХБП фиброзный остеит встречается в 25% — 40% случаев, ПОД с низким метаболизмом в 40% — 60% случаев [27], на долю АБК приходится до 20% — 40%, остеомалации 4% — 12%, все остальное составляют смешанные формы ПОД [69].

Доказано, что поддержание уровня ПТГ в пределах от 2-кратного до 4-кратного превышения верхней границы нормы позволяет предотвратить развитие двух основных форм остеодистрофии — фиброзного остеита и динамической костной болезни [56].

### Внескелетная кальцификация

С кальцификацией сосудов и мягких тканей (рис. 1) ассоциированы и ПОД с высоким обменом, и ПОД с низким обменом.

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия приводят к внескелетной кальцификации и минерализации гладкомышечных клеток [79], прежде всего к кальцификации сосудов, миокарда и сердечных клапанов [29, 59]. Возникновение АКБ обусловлено нарушением кальциевого баланса и его регуляции, при этом поглощение кальция костью затруднено [42], следовательно, эти пациенты тоже находятся в группе риска кальцификации мягких тканей и сосудов [44]. Кальцификация сосудов непосредственно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [15].

Одно из наблюдательных исследований продемонстрировало, что у 92% молодых диализных пациентов выявляется кальцификация коронарных артерий [59].



Рис. 1. Внескелетная кальцификация мягких тканей и сосудов (стрелки)

### Почечная остеодистрофия с высоким костным метаболизмом

#### Фиброзный остеит

Фиброзный остеит является классической гистологической формой ПОД, который характеризуется высоким темпом ремоделирования костной ткани, уменьшением костной массы, увеличением непластинчатой кости (по данным биопсии), остеопенией, остеопорозом и переломами [48]. При многократном повышении уровня ПТГ кость теряет нормальную структуру, в результате активации резорбции, появляется порозность, полости, а при активации формирования — накопление новообразованной костной ткани — остеоида. 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 [57]. В длинных, трубчатых костях усиленная резорбция кортикального слоя уменьшает костную массу, но в трабекулярной кости аккумуляция остеоида может оставить костную массу неизменной [47], но дефектной.

Разновидностью фиброзного остеита является фиброзно-кистозный остеит, при котором имеется локальное поражение костей, носящее очерченный литический характер, что обусловлено скоплением большого количества остеокластов [20]. При фиброзно-кистозном остеите переломы чаще бывают из-за генерализованного остеопороза, а не локального поражения костей [38].

Бурые опухоли, или остеокластомы, представляют собой ассоциированное с гиперпаратиреозом и фиброзно-кистозным остеитом поражение костной ткани. Бум выявления бурых опухолей пришелся на 70—80-е гг., когда еще не было отработано регулярное применение активных метаболитов витамина D в диализной популяции [17]. Учитывая резистентность костей к резорбирующему влиянию ПТГ при уремии [26] в результате задержки фосфатов [71], сниженного уровня кальцитриола [68], уменьшения числа рецепторов витамина D в околицетовидных железах [31, 62], бурые опухоли при ВГПТ встречаются реже [13], чем при первичном гиперпаратиреозе [74]. Частота их выявления колеблется от 1,3% до 13% случаев [66]. Чаще поражаются кости таза, ребра, нижняя (рис. 2) и верхняя челюсти, бедренная кость [61, 68, 74].

Характерным рентгенологическим признаком фиброзного остеита при ВГПТ является субпериостальная резорбция, наиболее выраженная в средних и концевых фалангах пальцев. Резорбция имеет «кружевообразный» вид или вид «палисада». Признаки резорбции могут обнаруживаться в любых костях скелета (рис. 3), в ключице, ребрах, большеберцовой, плечевой кости и в дистальной части локтевой кости. В черепе деминерализация имеет «шерстистый» вид или вид «соли с перцем». Может также наблюдаться резорбция твердой мозговой оболочки. Яркими характерными особенностями могут быть метафизические переломы [53].

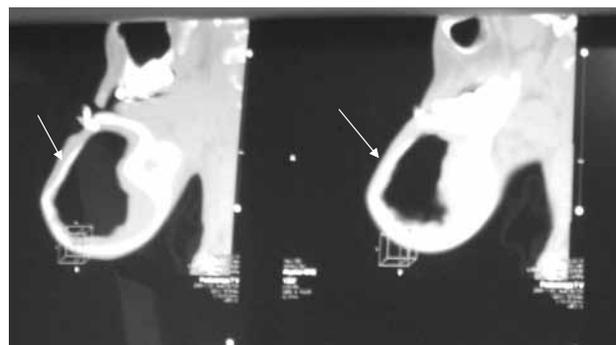


рис. 2. КТ признаки бурой опухоли нижней челюсти (собственное наблюдение) (стрелки).



Рис. 3. Рентгенографические признаки субпериостальной резорбции (стрелки)

**Смешанная остеодистрофия**

При смешанной форме ПОД наблюдается сочетание изменений, характерных одновременно для остеомалиции и фиброзного остеита. Этот вид остеодистрофии нередко наблюдается в тех случаях, когда к уже имеющемуся фиброзному остеиту присоединяется алюминиевая остеодистрофия.

Низкообменная ПОД весьма часто встречается у пациентов, получающих диализ [72]. В развитых странах распространенность алюминий-индуцированной остеодистрофии с низким обменом, главным образом, остеомалиции снижается и преобладает адинамическая костная болезнь.

**Почечная остеодистрофия с низким костным метаболизмом  
Остеомалиция («мягкая кость»)**

Как показали многие исследования, повышенный уровень фосфата, мочевой кислоты, снижает образование кальцитриола — 1,25-(OH)<sub>2</sub> D, уменьшая экспрессию 1α-гидроксилазы на 4 стадии ХБП, а метаболический ацидоз ингибирует активность 1α-гидроксилазы [58]. В свою очередь, низкий уровень кальцитриола способствует уменьшению экспрессии рецепторов витамина D (VDR) [73], а повышенный уровень ПТГ снижает их чувствительность [33]. Исследование VDR-нокаутных мышей показало важность этих рецепторов в формировании и минерализации костей [73].

Остеомалиция возникает в результате снижения ремоделирования, скорости образования нормальной костной ткани, возникновения дефектов минерализации [19], приводя к фор-

мированию неминерализованного остеоида. В норме остеообласты продуцируют в день слой остеоида толщиной 1 мкм, который спустя 10 дней подвергается минерализации. Обнаружение пласта остеоида свыше 10 мкм свидетельствует о задержке минерализации, что наблюдается при остеомалиции [3].

Исторически возникновение низкообменной ренальной остеопатии связывали с алюминиевой интоксикацией вследствие плохой очистки от алюминия воды для диализа или избыточного использования гидроксида/карбоната алюминия в качестве фосфат-связывающих препаратов [35]. В настоящее время большое значение придает дефициту витамина D, особенно у пациентов старшего возраста.

Для остеомалиции характерны боли с преимущественной локализацией в области лопаток, ребер, лобковой и подвздошной костей [53].

При тяжелой остеомалиции статические нагрузки вызывают деформации костей, а динамические нагрузки приводят к псевдопереломам (перестроечным переломам), рентгенологическими признаками которых являются зоны перестройки Лоозера в виде светлых поперечных полос в длинных костях, костях таза и лопатках, описанные E. Looser и L. Milkman [45, 53, 54] (рис. 4). Эти псевдопереломы являются неполными переломами с отсутствием или незначительным образованием костной мозоли [70]. В результате отсутствия кальцификации костной мозоли сохраняется рентгенопрозрачность. Steinbach and Noetzi наблюдали тенденцию к появлению двусторонних симметричных псевдопереломов [70].



Рис. 4. Перелом в проксимальной части плечевой кости и остеомалиция в костях предплечья

**Адинамическая костная болезнь (АКБ)**

История АКБ начинается с 1980-х гг. когда стала популярна фосфатснижающая терапия препаратами, содержащими алюминий. Первоначально эта низкообменная форма ПОД определялась как «апластическая», учитывая появление инертной «замороженной» кости, лишенной очевидной активности костных клеток [60]. АКБ характеризуется низким метаболизмом и нормальной минерализацией в отличие от остеомалиции, уменьшением объема кости и низким синтезом коллагена; объем губчатой кости и остеоида уменьшены; фиброз костного мозга не выявляется [4, 27]. Развитие АКБ связывают с низкой способностью скелета регулировать колебания кальция в крови [30].

По современным представлениям основными причинами низкого костного метаболизма при ХБП являются дефицит витамина D [51], высокий уровень фосфата сыворотки [40], метаболический ацидоз [18], подавление ПТГ, повышенный

уровень циркулирующих цитокинов (интерлейкин — I, фактор некроза опухоли-альфа) [40], низкий уровень эстрогенов [75], тестостерона [76], резистентность костей к ПТГ [61]. Определенный вклад в снижение костного обмена вносит уменьшение пролиферации остеобластов из-за прямого влияния уремических токсинов [8] и уменьшение активности ИФР-1 [39]. Уровень ИФР-1 непосредственно коррелирует с костеобразованием у диализных пациентов независимо от ПТГ [9], а низкий уровень 5 белка, связывающего ИФР-1 (ИФРСБ-5) [39], способствует низкому формированию, тогда как нормальный или повышенный уровень ИФРСБ-5 стимулирует формирование кости через ИФР — зависимый и независимый механизмы [10]. На подавление уровня ПТГ также влияет применение больших доз активных метаболитов витамина D, диализата с концентрацией кальция 1,5 и 1,75 ммоль/л. В исследовании, проведенном в ЦЭТ «Фесфарм», было выявлено снижение иПТГ < 150 пг/мл у 36% (у 159 из 437 человек). После снижения концентрации кальция в диализате у этих пациентов наблюдалось повышение уровня иПТГ. На основании проведенного исследования сделан вывод, что применение диализата с концентрацией кальция 1,25 ммоль/л показано всем пациентам на программном гемодиализе с уровнем иПТГ < 130 пг/мл (при 2-х и более измерениях в течение 3–5 месяцев), не получающим активные метаболиты витамина D, имеющим гиперкальциемию с признаками сниженного костного обмена (по данным биохимических маркеров ремоделирования кости) [2].

Поскольку наиболее точным методом диагностики АКБ считается биопсия костной ткани из крыла подвздошной кости, — инвазивный метод, который не смог найти широкого применения [22, 31, 62], истинная распространенность АКБ при ХБП неизвестна.

Среди пациентов на стадии 3 и 4 ХБП распространенность АКБ, оцененная по низкому уровню ПТГ, щелочной фосфатазы и тенденции к гиперкальциемии, составляет 5% — 40%, на 5 стадии — 10% — 50%. О более высокой распространенности АКБ сообщают при перитонеальном диализе — 40% — 70%, у пациентов с диабетической нефропатией — до 50% [1]. Распространенность АКБ у диализных пациентов увеличилась за последнее десятилетие [46].

Torres A. и соавт. [72] исследовали 119 больных с ХБП и показали, что спектр костной патологии у больных в додиализной стадии ХБП и у больных на диализе заметно меняется. Увеличивается распространенность апластических изменений кости, причем не сопровождаемых отложением алюминия.

Со временем стало очевидным, что АКБ существует без алюминиевой нагрузки [72]. Очевидное увеличение распространенности пациентов с низким метаболизмом костей связано с увеличением количества диабетических и пожилых пациентов, получающих диализ, а также с несбалансированным питанием. У диабетических пациентов с ХБП риск потери МПК выше по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом, а у пожилых пациентов низкий метаболизм связан со снижением уровня соматотропина, половых гормонов, экспрессии гена Klotho, оксидативным стрессом и накоплением конечных продуктов гликемии [7, 63]. При несбалансированном питании низкий уровень ПТГ связан со снижением уровня альбумина сыворотки (чаще наблюдается у пациентов на перитонеальном диализе) и коррелирует с низким метаболизмом в костной ткани [11]. У пациентов на перитонеальном диализе имеются также такие факторы риска низкого костного обмена, как высокий уровень кальция в диализате и, возможно, повышение уровня гликемии [34].

Sherrard D.J. и соавт. [67] оценили результаты биопсии костей у 259 диализных пациентов. Они продемонстрировали увеличившуюся распространенность адинамических изменений кости, особенно у больных, леченных перитонеальным диализом (ПД). У 66% больных на ПД по сравнению с больными на гемодиализе преобладали формы остеодистрофии с низкой скоростью обмена кости, тогда как у 61% больных на ГД — с высокой скоростью обмена кости.

Считается, что у большинства пациентов на диализе с ПТГ < 100 нг/л развивается АКБ [32]. Однако появились исследования, которые утверждают, что уровень ПТГ не может предсказать гистологические особенности костной ткани у пациентов с ХБП [65]. Например, переломы шейки бедра чаще встречаются у пациентов на диализе по сравнению с когортой пациентов без ХБП, но при этом уровень ПТГ не является прогнозирующим фактором перелома [1, 6]. Так как ПТГ не является продуктом жизнедеятельности костной ткани и единственным регулятором костного формирования, соответственно ПТГ, будучи суррогатным маркером, не может быть единственным предиктором поведения костного ремоделирования [72]. В противовес ПТГ, у костной щелочной фосфатазы есть хорошая прогнозирующая значимость в определении высокого и низкого костного метаболизма [21]. Определение щелочной фосфатазы, а особенно ее костного изофермента в сочетании с ПТГ, повышает информативность диагностики низкого метаболизма (например, костная щелочная фосфатаза (КЩФ) < 20 ед/л, ПТГ < 100 пг/мл [21]. В исследовании, проведенном в ЦЭТ «Фесфарм», было выявлено снижение КЩФ < 2 SD у 68% пациентов [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку поражение костной системы начинается еще на ранних стадиях ХБП, клинические проявления которой коррелируют с длительностью анамнеза почечной недостаточности, манифестируют при наличии уже серьезных осложнений, становится понятным, что наиболее актуальной является профилактика указанных нарушений при начальных поражениях функции почек. Учитывая трудности лечения уже развившейся остеодистрофии, ранняя диагностика и правильное ведение пациентов смогут во много раз уменьшить риск осложнений и процент смертности в данной популяции пациентов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П., Ильина А.Н., Рожинская Л.Я., Шестакова М.В. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. Медицинский научно-практический журнал «Остеопороз и остеопатии» 2004; 1: 6-10.
2. Борисов А. В., Мордик А. И., Борисова Е. В., Ермакова И. П. Диагностика, профилактика и коррекция низкого костного обмена у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ 2005; 7, №4.
3. Ермоленко В.М. Из книги Нефрология: Руководство для врачей /Под ред. И.Е. Тареевой. — М.:
4. Рожинская Л.Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2000; 2, 4: 241-247.
5. Albright F, Baird PC, Cope O et al (1934) Studies on the physiology of parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. Am J Med Sci 187:49-65
6. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 58: 396-399.
7. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C et al. Advanced glycation end-products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. Bone 2007; 40: 345-353
8. Andress DL, Howard G, Birnbaum RS. Identification of a low molecular weight inhibitor of osteoblast mitogenesis in uremic plasma. Kidney Int 1991; 39: 942-945.
9. Andress DL, Pandian MR, Endres DB et al. Plasma insulin-like growth factors and bone formation in uremic hyperparathyroidism. Kidney Int 1989; 36: 471-477.
10. Andress DL. IGF-binding protein-5 stimulates osteoblast activity and bone accretion in ovariectomized mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E283-E288.
11. Avram MM, Sreedhara R, Fein P et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. Am J Kidney Dis 2001; 37(1 Suppl 2): S77-S80.
12. Baker, S. L. General softening of bone due to metabolic causes. I. Histopathology of porotic and malacic conditions of bone. Brit. J. Radial., 1954, 27, 604.
13. Balon B.P., Kavalar R. Brown tumor in association with secondary hyperparathyroidism // Amer. J. Nephrol. 1998. Vol. 18. P. 460-463.
14. Barreto F. C., Barreto D.V., Moyses R.M. et al. Kidney Intern. 2006. Vol. 69 (10). P. 1852-1857.
15. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 31 : 607-617,1998
16. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol (2004) 15:2208-2218
17. 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.

18. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 369–379.
19. Cannata JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998; 54: 1000–1016
20. Chew F.S., Huang-Hellinger F. Brown tumor // *Amer. J. Roentgenol.* 1993. Vol. 160. P. 752–753.
21. Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 2294–2302.
22. Compston JE, Vedi S, Kaptoge S et al. Bone remodeling rate and remodeling balance are not co-regulated in adulthood: implications for the use of activation frequency as an index of remodeling rate. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1031–1036.
23. Dember LM, Jaber BL. Dialysis related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* 2006; 19: 105–109.
24. Fernandez-Martin J, Ferreira A, Floege J, et al. Results from the initial cross-sectional analysis of the COSMOS baseline population. (2006) Presented at: ERA-EDTA, 16–18 July; Glasgow, UK
25. Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 10):2-5.
26. 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
27. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone level. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):284-89.
28. Gansevoort RT, van der Heij B, Stegeman CA et al. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in the Netherlands: hope for the future?. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]: 7–10
29. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478–1483, 2000
30. Hamdy NA. The spectrum of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;(10 suppl 4):14-8; discussion 37-43.
31. Han Z-H, Palnitkar S, Rao D et al. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 498–508.
32. Heaf H. Causes and consequences of adynamic bone disease. *Nephron* 2001; 88: 97–106.
33. Healy KD, Vanhooke JL, Prah JM et al. Parathyroid hormone decreases renal vitamin D receptor expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4724–4728
34. Hercz G, Pei Y, Greenwood C et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of suppressed parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860–866.
35. Hernandez JD, Wesseling K, Salusky IB: Role of parathyroid hormone and therapy with active vitamin D sterols in renal osteodystrophy. *Semin Dialysis* 18:290–295, 2005
36. Hodsman A.B. // *Perit. Dial. Intern.* – 2001. – Vol. 21, suppl. 3. – S. 247–255.
37. Hruska, K., Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333(3):166-74.
38. 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.
39. Jehle PM, Ostertag A, Schulten K et al. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2000; 57: 423–436.
40. Kaneki H, Guo R, Chen D et al. Tumor necrosis factor promotes Runx 2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. *J Biol Chem* 2006; 281: 4326–4333.
41. Kestenbaum B., Belozeroff V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37, N 8. – P. 607–622.
42. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855–861.
43. Lacativa P.G., de Mendonca L.M., de Mattos Patricio Filho P.J. et al. // *J. Clin. Densitom.* – 2005. – Vol. 8 (3). – P. 352–61.
44. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-38
45. London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943–1951.
46. Looser, E. *Über pathologische von Infractionen und Callusbildungen bei Rachitis und Osteomalacie und Knochenkrankungen* \ E. Looser \ *Zbl. Chir.* – 1920. – Bd.47. –S. 1470-1474
47. Malluche H, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S62–S67
48. 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
49. Malluche HH, Faugere M-C. *Atlas of Mineralized Bone Histology.* Basel, Switzerland: Karger; 1986.
50. Martin KJ, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1430-36
51. Martola L., Barany P., Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purif* 2005;23(3):203–10
52. Massry SG, Stein R, Garty J, Arieff AI, Coburn JW, Norman AW, Friedler RM: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: Role of 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 9: 467–474, 1976
53. Man N.-K., Zingraff J., P. Jungers. Long-term hemodialysis. Kluwer Academic Publishers 1995. p.128
54. Michael Weller, Jack Edeiken and Philip J. Hodes *RENAL OSTEODYSTROPHY.* *AJR CME.* 104 (2): 354. (1968)
55. Milkman, L.A. Multiple apontaneous idiopathic symmetrical fractures/ Milkman, L.A. // *Av. J. Roentgenol* – 1934. -Vol. 32, N 6. – p. 622-634
56. Miller P.D. // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2005. — Vol. 3 (1). — P. 5—12.
57. Moe S., Druke T., Cunningham J. et al. // *Kidney Intern.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1945—1953.
58. Morii H, Inoue T, Nishijima T, et al. Management of calcium and bone abnormalities in hemodialysis patients. *Semin Nephrol.* 2004;24(5):446-48.
59. Nagpal S, Na S, Rathnalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–687.
60. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002;106(1):100-05
61. Ott SM, Maloney NA, Coburn JW et al. The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Engl J Med* 1982; 307: 709–713
62. Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hutchison AJ, Gokal R, Hoyland JA: Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end stage renal failure. *Kidney Int* 58: 1440–1449, 2000
63. Rehman MTA, Hoyland JA, Denton J et al. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. *J Clin Pathol* 1994; 47: 529–534.
64. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279–302
65. Rodriguez-Garcia M, Naves M, Cannata-Andha J. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* (2005) 18:458–463.
66. Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD et al. Similar predictive value of bone turnover using first and second generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 63: 1801–1808
67. Sargent M.A., Fleming S.J., Chattopadhyay C. et al. Bone cysts and haemodialysis-related amyloidosis // *Clin. Radiol.* 1989. Vol. 40. P. 277–281.
68. Sherrard DJ, Hercz G & Pei Y. et al The spectrum of bone disease in end stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436–442.
69. Somerville PJ, Kaye M: Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 16: 552–560, 1979
70. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1159-66.
71. Spiegelman B, Flier J. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 309–319
72. Stehman-Breen C, Sherrard D, Alem A et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 2200–2205
73. Steinbach, H. L., and Noetzi, M. Roentgen appearance of skeleton in osteomalacia and rickets. *Am. J. Roentgenol., rad. therapy & nuclear med.,* 1964, 91, 955-972
74. Syed Z., Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism // *Endocrin. Pract.* 2000. Vol. 6.P. 385–388
75. Torres A, Lorenzo V & Hernandez D. et al Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434–1442.
76. Ureña P., Bernard-Poenuaru O., Ostertag A., Baudoin C., Cohen-Solal M., Cantor T. and de Vernejoul M.C. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 18, Issue 11, p. 2325-2331.* 2003.
77. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ et al. Evidence that both 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24-hydroxylated D<sub>3</sub> enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99: 922–935.
78. Vardhan B.G., Saraswathy K., Koteeswaran D. Primary hyperparathyroidism presenting as multiple giant cell lesions // *Quintess. Int.* 2007. Vol. 38. P. 342–347.
79. Vedi S, Perdrie DW, Ballard P et al. Bone remodeling and structure in postmenopausal women treated with long-term high dose estrogen therapy. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 52–58.
80. Venken K, De Gendt K, Boonen S et al. Relative impact of estrogen and androgen receptor activation in the effects of androgens on trabecular and cortical bone in growing male mice: a study in the androgen receptor knockout mouse model. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 576–585
81. Vita M.V., Rasenas L.L., Bansal M. et al. *Medicine* (Baltimore). 1992. Vol. 71 (5).P. 284–290.
82. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. United States Renal Data System: USRDS United States Renal Data System: USRDS Forecast of the Number of Patients with End-Stage Renal Disease in the United States to the Year 2010, 2001 Dec;12(12):2753-8.
83. Yamamoto S, Gejyo F. Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 4–10.
84. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* (2004) 66:2293–2299
85. Young E, Satayathum S, Pisoni R, et al. Prevalence of values on mineral metabolism being outside the target from the proposed new draft NKFK/DOQI and European best practice guidelines in countries of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Survey (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (suppl 4) : 677.