

Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы)

В.М. Ермоленко¹, С.С. Родионова³, Е.А. Павлова², А.М. Меликян², В.Н. Швец¹

¹РМАПО, ²ГКБ им. С.П. Боткина, ³ЦИТО им. Н.Н. Приорова, Москва

Spectrum and treatment of renal osteodystrophy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis

V.M. Ermolenko, S.S. Rodionova, E.A. Pavlova, A.M. Melikjan, V.N. Shvec

Ключевые слова: ренальная остеодистрофия, гиперпаратиреоз, ПАПД.

У 58 больных, находящихся на лечении ПАПД (12 мужчин, 46 женщин, средний возраст $51,8 \pm 11,3$ г.), определяли содержание в сыворотке крови Са, Рi, ЩФ, интактного паратгормона (иПТГ) и остеокальцина. 20 больным выполнена биопсия из крыла подвздошной кости и исследована плотность костной ткани с помощью УЗ и рентгеновской абсорбционной денситометрии (DEXA). По уровню иПТГ и ЩФ все больные были разделены на три группы: адинамическое заболевание скелета (АЗС, n = 16), смешанная форма ренальной остеодистрофии (РОД, n = 20), вторичный гиперпаратиреоз (ВПТТ, n = 22). Больным с ВПТТ проводили терапию кальцитриолом и $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ в средней дозе $3,8 \pm 1,5$ мкг/нед., что сопровождалось снижением иПТГ на 39,8%. 2 больным произведена паратиреоидэктомия. Приведены данные литературы о современных подходах к лечению РОД.

Levels of serum intact parathormone (iPTH), alkaline phosphatase, osteocalcin, calcium and phosphorus were examined in 58 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (12 male, 46 female, mean age $51,8 \pm 11,3$ years). Bone biopsy, DEXA and ultrasound densitometry were performed in 20 patients. The prevalence of different types of bone diseases found was as follows: adynamic bone disease (n = 16), mixed types of renal osteodystrophy (ROD, n = 20), hyperparathyroid bone disease (n = 22). Patients with secondary hyperparathyroidism was treated with calcitriol and $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ in mean dose $3,8 \pm 1,5$ mkg/week, iPTH level decrease on 39,8%. Successful parathyroidectomy were performed in 2 patients. Literature data about modern treatment of ROD were discussed.

Ренальная остеодистрофия (РОД) – разнообразные изменения скелета, развивающиеся на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ХПН, вызывающие повышенную морбидность и ухудшающие качество жизни больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Основной формой РОД у больных на гемодиализе является вторичный гиперпаратиреоз (ВПТТ) [28]. Больные на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), как правило, более старшего возраста и часто с более выраженными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, чем на лечении гемодиализом. Среди них больший процент пациентов с диабетической нефропатией. Согласно V. Billa и соавт. [8], частота ВПТТ у больных на ПАПД практически такая же (в 47%), как при лечении гемодиализом. В то же время данные G. Chertow с соавт. [9] свидетельствуют о преобладании у больных на ПАПД адинамического заболевания скелета (АЗС). Вследствие этого представлялось важным оценить спектр костной патологии у больных на ПАПД.

Материал и методы

В отделении диализа больницы им. С.П. Боткина всего ПАПД лечилось 240 больных, из которых 58 подвергнуты специальному обследованию. Среди последних было 12 мужчин и 46 женщин, возраст больных равнялся $51,8 \pm 11,3$ г, сроки лечения ПАПД колебались от 25 до 36 мес., составляя в среднем $31,5 \pm 0,5$ мес. Причиной уремии у 33 (55%) больных был хронический гломерулонефрит (ХГН), у 8 (14%) – сахарный диабет, у 6 (10%) – поликистоз почек, у 4 (7%) – хронический пиелонефрит и у 8 (14%) другие заболевания: нефроангиосклероз, амилоидоз, СКВ.

Всем больным в динамике определяли содержание в сыворотке интактного паратгормона (иПТГ, методом РИА, Иммунотех, Чехия), Са, Рi, щелочной фосфатазы (ЩФ) и остеокальцина (ОК, методом иммуноэлектрохемоллюминесценции (ЕСЛИА) на аппарате Эликсис 1010. Плотность костной ткани в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедра исследовали с помощью рентгеновской абсорбционной денситометрии

Адрес для переписки: 125101, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 20, ГКБ им. Боткина, отделение нефрологии
Телефон: 945-49-01 (р). Ермоленко Валентин Михайлович

(DEXA) на аппарате Lunar Prodigy 4Vision. УЗ-денситометрию дистальных отделов скелета (proximal phalanx III, midshaft tibia, distal radius) проводили на аппарате Omnisense 7000S. При концентрации иПТГ > 450 пг/мл проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) парацитовидных желез. 20 больным выполнена биопсия крыла подвздошной кости.

Результаты и обсуждение

У 16 больных (27,6%) концентрация иПТГ в сыворотке была <150 пг/мл (в среднем 73,1 пг/мл), и поскольку активность ЩФ у них была на нижней границе нормы, в соответствии с рекомендациями [10, 11, 14, 31] поражение костной ткани расценивались как адинамическое заболевание скелета (АЗС) – I группа. У 7 больных этой группы произведена биопсия костной ткани, подтвердившая диагноз АЗС. У 22 больных (37,9%) с концентрацией иПТГ > 450 пг/мл (в среднем 806,5 пг/мл) и высокими значениями ЩФ (III группа) диагностирован вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), у 20 больных (34,5%) была смешанная форма РОД: сочетание ВГПТ с дефектом минерализации (II группа). Концентрация иПТГ колебалась у них в пределах 150–450 пг/мл, в среднем 310 пг/мл, а активность ЩФ оставалась низкой (рис. 1).

Возраст больных и сроки лечения ПАПД в группах не различались, однако среди больных I гр. 25% страдали сахарным диабетом (II и III гр. – 15% и 4,5% соответственно), а длительность уремии (от момента повышения креатинина сыворотки) у них была меньше, чем у больных II и III групп.

У больных на ЗПТ диабет и возраст предрасполагают к развитию АЗС, а при длительном течении уремии чаще выявляется ВГПТ [14, 30].

У больных с АЗС содержание общего Са в сыворотке было существенно выше (табл. 1), чем у остальных обследованных, что подтверждают данные других авторов [19, 35], достоверного различия уровня фосфора у больных всех групп не отмечено.

Концентрация ОК оказалась повышена у всех больных, но наиболее высокой была у больных с ВГПТ, что свидетельствует об усиленном метаболизме костной ткани. Вместе с тем исследование ОК у больных на ЗПТ не является, по-видимому, информативным, поскольку страдает его почечный клиренс [1].

Данные УЗ-денситометрии свидетельствовали о более выраженной потере минеральной плотности костной ткани у больных с ВГПТ (T-score proximal phalanx III – $-2,9 \pm 0,4$ против $-1,37 \pm 0,9$ у остальных обследованных больных). Денситометрически минеральная плотность L₁–L₄ позвонков и проксимальных отделов бедра (зона Варда) у больных с АЗС была самой низкой, хотя обычно плотность костной ткани у них

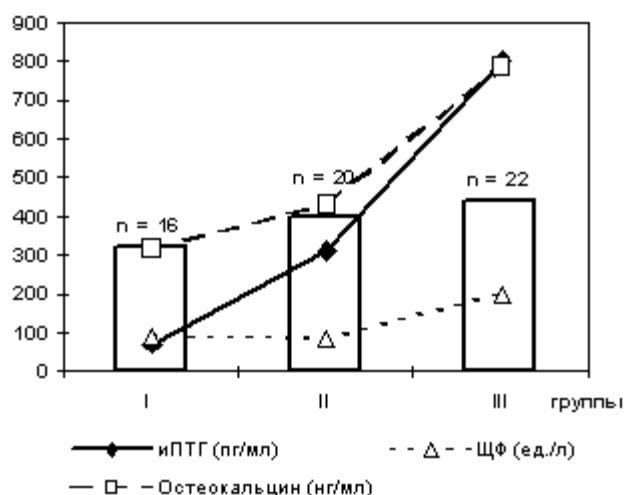


Рис. 1. Содержание в сыворотке больных иПТГ, ОК и ЩФ

не страдает [19, 26], а в некоторых исследованиях даже повышена [27].

Снижение минеральной плотности костной ткани ассоциируется с увеличением риска переломов. Учащение переломов у больных с АЗС отмечено в исследованиях [7, 26], однако в первой из них речь скорее всего идет об АЗС, связанной с интоксикацией алюминия, а во второй – диагноз АЗС не подтвержден гистологически.

7 больным I группы и 13 больным III группы произведена биопсия костной ткани.

Гистологически АЗС, по данным ряда авторов [3, 14, 24], характеризуется уменьшением объема остеоида, числа остеокластов и остеобластов, замедлением по результатам двойной тетрациклиновой метки скорости ремоделирования костной ткани. У наблюдаемых больных I гр. отмечалось снижение объема губчатой кости ($17,3 \pm 2,3\%$ при норме до 25%), уменьшение ширины кортикального слоя ($0,44–0,48$ мм при норме 1,08 мм), ширина трабекул равнялась $0,09 \pm 0,01$ мм (при норме 0,1–0,3 мм). Порозность кортикального слоя была уменьшена на 28,5%. Отмечалось уменьшение остеодных швов, немногочисленные остеобласты располагались вдоль поверхности трабекул. Выявленные изменения являются общепринятыми маркерами снижения скорости ремоделирования костной ткани.

ВГПТ гистоморфологически характеризуется увеличением количества и размеров остеокластов, площади трабекул, покрытых остеокластами, резорбтивных лакун. Фиброзная ткань аккумулируется в костном мозге. В некоторых случаях фиброзные изменения возникают непосредственно рядом с трабекулами (перитрабекулярный фиброз). Отмечается значительная инфильтрация костного мозга фиброзной тканью, как и ее аккумуляция в резорбтивных лакунах в пределах трабекул губчатой кости. Площадь поверх-

Таблица 1

Основные показатели больных

Группы	Число больных	Длительность ПАПД (мес.)	иПТГ (пг/мл)	Остеокальцин (нг/мл)	Кальций (ммоль/л)	Фосфор (ммоль/л)	Щелочная фосфатаза (ед./л)
I	16	$33,8 \pm 18,8$	$87,4 \pm 46,9$	$399,7 \pm 231$	$2,55 \pm 0,3^*$	$1,57 \pm 0,4$	$90,8 \pm 26,3$
II	20	$34,0 \pm 12,9$	$332,8 \pm 29,3$	$562,1 \pm 224,6$	$2,28 \pm 0,17$	$1,61 \pm 0,5$	$114 \pm 41,6$
III	22	$36,8 \pm 24,1$	$762,1 \pm 215$	789 ± 576	$2,25 \pm 0,22^*$	$1,7 \pm 0,4$	$185,7 \pm 112$

* $p < 0,05$.

ности трабекул и развитие остеоида характеризуют активность формирования кости. Большое количество остеоида выявляется при использовании двойной тетрациклиновой метки с последующей флуоресцентной микроскопией биоптата [14, 24].

В биоптатах костной ткани у больных III группы отмечалось повышение объема губчатой кости ($37,9 \pm 8,9\%$ при норме до 25%), толщины кортикального слоя и его порозности ($2,04 \pm 0,4$ мм при норме 1,08 мм) и ($28,5 \pm 14\%$ при норме 10–16%), а ширина трабекул равнялась $0,18 \pm 0,03$ мм (при норме 0,1–0,3 мм). Несмотря на значительный объем губчатой кости, только в 5 случаях наблюдалось выраженное скопление фиброзной ткани – 1,2% массы кости (в норме не выявляется), что было расценено как выраженный фиброзный остеит. В остальных 8 случаях выявлены признаки умеренно выраженной гиперпаратиреозной остеоидистрофии.

Лечение больных с РОД зависит от преобладания той или иной формы костной патологии. У больных с ВГПТ лечение направлено на подавление синтеза и секреции ПТГ. В противоположность этому оживления метаболизма костной ткани при АЗС добиваются повышением продукции и секреции ПТГ.

22 больным с ВГПТ проводили терапию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (рокальтролом, фирмы Roche) и $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (альфа D_3 -Тева, фирмы Teva). Оба препарата в дозе $3,8 \pm 1,5$ мкг/нед. вызывали сравнимые снижение концентрации иПТГ и ЩФ в сыворотке (рис. 2), контроль гиперфосфатемии осуществлялся назначением карбоната кальция.

У 4 больных III гр. по данным УЗИ выявлены объемные образования в области проекции ПЩЖ (аденомы); 2 пациентам произведена паратиреоидэктомия, одной планируется оперативное лечение, одна больная умерла от диализного перитонита до паратиреоидэктомии.

Сложности уточнения локализации паращитовидных желез перед оперативным вмешательством демонстрирует следующее наблюдение.

Б-ной Ш., 63 лет. В 1980 г. подтвержден диагноз наследственного поликистоза почек и печени. В январе 2001 г. в отделении нефрологии и гемодиализа ГКБ им. С.П. Боткина выявлено повышение креатинина в сыворотке крови до 992 мкмоль/л и начато лечение ПАПД. В момент поступления содержание Са в сыворотке равнялось 2,23 ммоль/л, P_i – 1,17 ммоль/л, щелочной фосфатазы 63 ед./л (норма 64–306 ед./л), иПТГ – 375 пг/мл (норма 11–76 пг/мл). На фоне проводимой терапии: рокальтролом по 0,25 мкг \times 1 р. в день (1,75 мкг/нед.) и карбонатом кальция (5 г/сут) содержание Са в сыворотке возросло до 2,46 ммоль/л, уровень иПТГ снизился до 180 пг/мл,

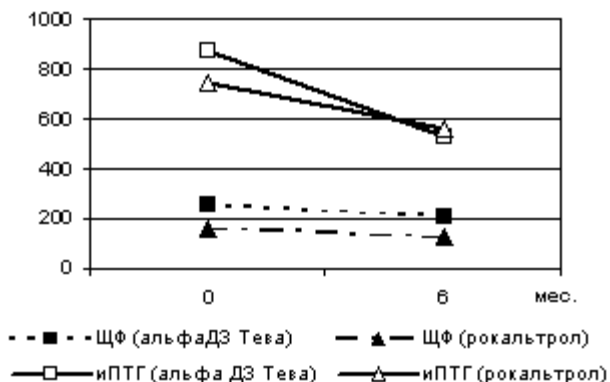


Рис. 2. Снижение концентрации иПТГ

ЩФ до 52,5 Ед/л. С июня 2003 г. больной отметил появление выраженного кожного зуда, болей в костях и мышцах. Уровень иПТГ и активность ЩФ в сыворотке повысились до 1100 пг/мл и 102,4 Ед/л соответственно, концентрация Са увеличилась до 2,6 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,1 (норма 1,15–1,32 ммоль/л), P_i до 2,8–2,2 ммоль/л. При УЗИ-исследовании области шеи диагностирована аденома левой нижней паращитовидной железы размерами $1,3 \times 1,0$ см, которая была удалена 18.11.2003 г. одновременно с гиперплазированной паращитовидной железой справа. Другие железы при УЗИ не были визуализированы. После операции концентрация иПТГ сохранялась высокой (1050 пг/мл), как и Са (2,6 ммоль/л) и P_i (2,0 ммоль/л). При КТ исследовании области шеи за задним полюсом левой доли щитовидной железы выявлено объемное образование овоидной формы, размерами $15 \times 13 \times 20$ мм, деформирующее паренхиму щитовидной железы. Произведено удаление 2 ПЩЖ с резекцией нижнего полюса ЩЖ (при ревизии выявлено образование в толще ЩЖ, подозрительное на эктопированную аденому, учитывая размытость границ аденомы, произведена резекция нижнего полюса ЩЖ). Таким образом, у больного удалено 4 ПЩЖ. В раннем послеоперационном периоде отмечалась гипокальциемия (Са – 1,87–1,94 ммоль/л); больному возобновлено лечение рокальтролом и карбонатом кальция, что позволило поддерживать Са сыворотки на уровне 2,32 ммоль/л. Уровень иПТГ через месяц после операции снизился до 600 пг/мл.

Стандартные подходы к диагностике и лечению ВГПТ в большинстве отделений диализа сводится к УЗИ-сканированию ПЩЖ, применению в лечебных целях активных метаболитов витамина D_3 (кальцитриол или альфа D_3 -Тева), а контроль за содержанием фосфата в сыворотке осуществляется исключительно карбонатом кальция. В некоторых многопрофильных больницах возможно проведение паратиреоидэктомии.

Вместе с тем в последнее время заметно углубились представления о патогенезе ВГПТ и возможности его лечения.

Стабильный уровень кальция крови поддерживается высвобождением ПТГ из паращитовидных желез (ПЩЖ) в ответ на изменения концентрации ионизированного Са (Ca^{2+}) в сыворотке. Транзиторная гипокальциемия, продолжающаяся всего несколько минут, стимулирует повышение секреции ПТГ за счет активации Са-рецепторов (CaR), расположенных на ПЩЖ. При гипокальциемии, сохраняющейся в течение нескольких часов, дополнительно увеличивается транскрипция гена пре-про-ПТГ, сопровождающаяся увеличением продукции ПТГ, при гипокальциемии, персистирующей в течение месяцев и лет, развивается гиперплазия ПЩЖ, обеспечивающая усиленную продукцию и секрецию ПТГ [22, 31, 32].

В свою очередь, развитие гипокальциемии у больных с ХПН обусловлено снижением абсорбции Ca^{2+} в тонком кишечнике в результате дефицита почечного активного метаболита витамина D_3 (кальцитриола) и уменьшением поступления кальция с пищей за счет ограничения потребления белка.

Как эндогенный, так и экзогенный кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], используемый для восполнения дефицита, связывается со специфическими рецепторами витамина D_3 (VDR) на клетках органов-мишеней, включая ПЩЖ. После связывания с лигандом, VDR взаимодействует с элементом, ответственным за транскрипцию пре-про-ПТГ (VDRE) и ингибирует синтез гормона.

Одновременно кальцитриол уменьшает продукцию ПТГ через повышение концентрации Ca^{2+} в сыворотке вследствие увеличения абсорбции кальция в тонком кишечнике. Поступающие в кровотоки ионы кальция реагируют с воспринимающим Са-элементом рецептора (CaRE), вовлеченным в транскрипцию пре-про-ПТГ в ПЩЖ, и угнетает синтез ПТГ. Таким образом, активные метаболиты витамина Д подавляют синтез и секрецию ПТГ посредством двух основных механизмов: через взаимодействие с VDR на клетках ПЩЖ и через увеличение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Повышение уровня Са в крови подавляет активность CaR, снижая высвобождение ПТГ.

Увеличение абсорбции кальция под воздействием метаболитов витамина Д₃ обеспечивается только при достаточном поступлении кальция с пищей. Потребление кальция у больных, получающих кальцитриол (рокальтрол) и другие метаболиты, должно быть не менее 1500–1800 мг/сут в пересчете на элементарный кальций.

Не менее ответственным является контролирование гиперфосфатемии. Неконтролируемая гиперфосфатемия, с одной стороны, стимулирует гиперплазию ПЩЖ, а с другой, стабилизируя мРНК ПТГ, повышает синтез гормона [14]. В частности, этим объясняется недостаточная эффективность кальцитриола на фоне сохраняющейся гиперфосфатемии.

У большинства больных ограничение потребления фосфора и рутинный гемодиализ и перитонеальный диализ не позволяют адекватно корригировать уровень фосфора крови (целевые значения <1,8 ммоль/л), и в силу этого приходится прибегать к назначению фосфат-связывающих гелей (ФСГ). Исключение представляют больные, находящиеся на ежесуточном ночном гемодиализе, проводимом 6 раз в неделю, которые могут обходиться без приема ФСГ. По понятным причинам этот вид гемодиализа не получил широкого распространения.

До 80-х годов прошлого века использовались ФСГ, содержащие алюминий (Al), однако в дальнейшем выяснилось, что накапливающийся в организме избыток алюминия может спровоцировать развитие деменции, усугубить поражение скелета и анемию. Вместо соединений алюминия для коррекции гиперфосфатемии стали использовать карбонат и ацетат кальция. Нередким осложнением их применения стала гиперкальциемия, особенно на фоне приема кальция карбоната, с отложением избытка кальция в мягкие ткани, стенку сосудов и клапанный аппарат сердца, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных.

Для предупреждения этих осложнений считают возможным сочетать более низкие дозы кальция карбоната с короткими курсами (до 3 недель) гидроксид алюминия $[\text{Al}(\text{OH})_3]$. При таком лечении удастся более эффективно контролировать гиперфосфатемию без риска развития алюминийевой интоксикации.

Оптимальным считается использование препарата sevelamer (RenaGel), не содержащего ни алюминия, ни кальция. Препарат в виде монотерапии или в сочетании с небольшими дозами карбоната кальция снижает уровень фосфора в крови, не усугубляет кальцификацию сосудов [13]. Одновременно с фосфором у больных снижается в крови концентрация холестерина в ЛНП,

что немаловажно для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Нечастым побочным явлением приема RenaGel является диспепсия, вызывающая необходимость отмены препарата. Не менее эффективен лантана карбонат, результаты мультицентрового исследования которого были опубликованы в 2003 г. [12]. Соединения трехвалентного железа пока широко не применяются в качестве ФСГ.

Для восполнения дефицита метаболитов витамина Д₃ у больных с уремией в США предпочитают использовать кальцитриол, а в Европе $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$.

Больным с додиализной ХПН для предупреждения развития РОД $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ назначают в дозе 0,25 мкг/сут, в то время как у больных на ЗПТ с умеренно выраженным ВГПТ доза метаболитов составляет 0,5–1,5 мкг/сут. Применение пероральных пульсов (4 мкг 2 раза в неделю) обеспечивает равноценную с ежедневной супрессию секреции и ПТГ, урежая эпизоды гиперкальциемии [33, 34]. В настоящее время стало возможным внутривенное введение этих препаратов, что решает проблему non compliance больных, а эффективность и частота побочных явлений при пероральном и парентеральном назначении этих метаболитов примерно одинаковы [21, 32].

Для уменьшения риска развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, связанных с назначением $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ применяют метаболиты со сниженным кальциемическим эффектом [21, 30]. К таким соединениям относится 19-нор- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ (парикальцитол), 22-окса- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (22-оксакальцитриол) и $1\text{N}^\alpha(\text{OH})\text{D}_2$ - (доксекальцеферол). Перечисленные соединения эффективно снижают концентрацию ПТГ у больных с ВГПТ (в среднем на 60% через 12–16 недель), не индуцируя гиперкальциемию.

Кальцимиметики – органические соединения с небольшой молекулярной массой, способные активировать CaR и тем самым уменьшать высвобождение ПТГ. Концентрация кальция в сыворотке на фоне приема кальцимиметиков не меняется, а фосфора снижается. Считается, что эти соединения в сочетании с небольшими дозами метаболитов витамина Д и контролем гиперфосфатемии ренагелем представляют наиболее перспективный способ лечения ВГПТ. В эксперименте кальцимиметики также тормозили гиперплазию ПЩЖ [36].

Гиперплазия ПЩЖ может быть диффузной или нодулярной. В последнем случае нодулярно измененная ткань обедняется CaR и рецепторами к витамину Д, и терапевтическое лечение ВГПТ становится мало эффективным.

При нодулярной трансформации 1–2 ПЩЖ возможно локальное (под контролем УЗ) введение в измененные железы этанола, кальцитриола или максакальцитола (22-оксакальцитриола). Обычно применяют раствор, содержащий в 1 мл 2 мкг метаболитов. Всего проводят 7–9 введений метаболитов витамина Д₃ (кумулятивная доза до 16 мкг) в амбулаторных условиях. Объем инъецируемого раствора составляет 200–300% объема железы.

У больных с поражением 3 и более желез показана или субтотальная паратиреоидэктомия, при которой нередко наблюдаются рецидивы ВГПТ, или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией удален-

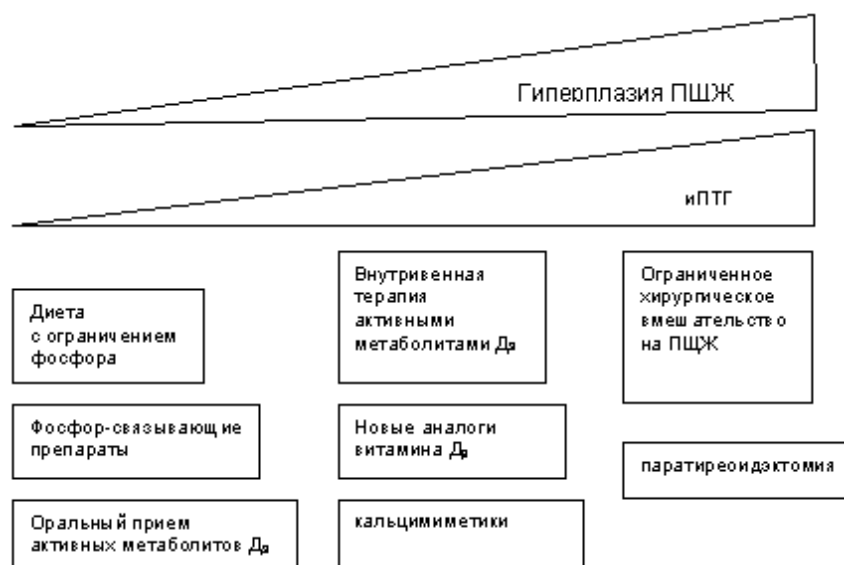


Рис. 3. Поэтапное лечение ВГПТ в зависимости от концентрации иПТГ и степени гиперплазии ПЩЖ

ной железы или без аутотрансплантации. В настоящее время широко применяют минимально инвазивную паратиреоидэктомию, при которой 1 или 2 железы, расположение которых определяют с помощью ^{99m}Tc и ультразвука, удаляют через разрез кожи длиной 2–3 см [14, 16]. Поэтапное лечение ВГПТ в зависимости от концентрации иПТГ и степени гиперплазии ПЩЖ суммированы на рис. 3.

Если необходимость лечения ВГПТ общепризнанна, то терапевтические подходы при АЗС остаются предметом дискуссии. Первоначально АЗС, клинически характеризующаяся тенденцией к гиперкальциемии и метастатической кальцификации, считалась проявлением интоксикации алюминием, однако с решением проблемы подготовки воды для диализа случаи алюминиевой интоксикации перестали регистрироваться, а частота АЗС постоянно возрастает. Пик учащения АЗС приходился на 90-е годы, когда применялся диализирующий раствор с высоким содержанием Са, в качестве фосфат-связывающих гелей использовался кальция карбонат, широко назначались метаболиты витамина D_3 . Поскольку костная ткань не в состоянии ассимилировать поступающий в избытке кальций, развивалась гиперкальциемия, отложение кальция в сосудах, включая коронарные, увеличивался риск кальцифилаксии.

При АЗС снижается метаболизм костной ткани, возникают микропереломы костных балок, которые теоретически не консолидируются и увеличивают риск переломов вне зависимости от минеральной насыщенности скелета. Между тем клинические данные свидетельствуют, что костные переломы при АЗС возникают не часто, а отмечаемая в некоторых исследованиях высокая летальность больных с АЗС обусловлена не состоянием скелета, а преклонным возрастом и сердечно-сосудистыми осложнениями [7].

АЗС в отсутствие морфологических маркеров диагностируется на основании низких значений иПТГ и активности костной ЩФ или общей ЩФ (при нормальном уровне печеночных аминотрансфераз). При

иПТГ < 100 пг/мл диагноз становится высоковероятным, при значениях от 100 до 200 пг/мл возможны любые варианты РОД или нормальная костная ткань, более высокие значения свидетельствуют о гиперплазии ПЩЖ.

Для повышения метаболизма костной ткани при АЗС рекомендуют за счет уменьшения поступления кальция в организм повысить секрецию ПТГ, поддерживая его содержание в сыворотке крови на уровне 2–3 норм. Поскольку АЗС представляет существенно меньший риск снижения минеральной насыщенности скелета и перелома костей, чем ВГПТ, то в настоящее время считают, что верхний уровень иПТГ не должен превышать 200 пг/мл (разброс от 65–200 пг/мл). В противном случае велика опасность спровоцировать развитие ВГПТ. V. Tomanoski с соавт. [34] предлагают считать безопасной концентрацию иПТГ от 120 до 300 пг/мл.

Литература

1. Долгов В.В., Ермакова И.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей. М., 1998: 14–21, 47–57.
2. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В кн.: Нефрология. Под ред. И.Е. Тареева. М., 2000: 62–76.
3. Риггз Б., Лоренс Мелтон III Л., Дроздеф. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. СПб., 2000: 37–50.
4. Родионова С.С. Метаболические остеопатии: системный остеопороз и остеомалация у взрослых. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 1992.
5. Рожинская Л.Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2000; 4: 241–247.
6. Adams J.E. Osteoporosis and bone mineral densitometry. Curr Opin Radiol 1992; 4: 11–19.
7. Atsumi K, Kusbida K, Yamaszaki K. et al. Risk factor for vertebral fractures in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 287–293.
8. Billa V., Zhong A., Bargman J. et al. High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. Perit Dial Int 2000; 20: 315–321.
9. Chertow G., Plone M., Dillon M. et al. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. Clin Nephrol 2000; 54: 295–300.
10. Coen G., Bonucci E., Calabria S. et al. Bone markers in the diagnosis of low bone turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. NDT 1998; 13: 1294–2302.
11. Couitenye M., D'Haese P., Van Hoof V. et al. Low serum level of alkaline phosphatase of bone origins: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. NDT 1996; 11: 1065–1072.
12. D'Haese P., Spasovski G., Sikole A. et al. A multicenter study on the effect of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int 2003; 63: 85: 73–78.
13. Drueke T.B. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. NDT 2000; 15; Suppl 5: 32–34.
14. Drueke T., Salusky I. The spectrum of renal osteodystrophy. Oxford University Press 2001: 69–126, 185–280.
15. Ferreira M.A. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. NDT 2000; 15; Suppl 5: 8–14.
16. Fukagawa M., Kitaoka M., Tomiyaga Y. et al. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. NDT 2003; 18; Suppl 3: 31–33.
17. Hercz G., Sherrard D., Chang W. et al. Aplastic osteodystrophy: follow-up after 5 years. J Am Soc Nephrol 1994; 5: 851–858.

18. *Heaf Y.* Cases and consequences of adynamic bone disease. *Nephron* 2001; 88: 97–106.
19. *Hutchison A, Whitehouse R, Freemout A.* et al. Histological radiological and biochemical features of the adynamic bone lesion in CAPD patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 19–29.
20. *Hutchison A, Whitehouse R, Boulton H.* et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃ and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1047–1077.
21. *Malluche H.H, Monier-Faugere M.C, Koszewski N.J.* Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. *NDT* 2002; 17; Suppl 10: 6–9.
22. *Mollem E, Kilaw R, Silver J.* et al. RNA-protein binding and post transcriptional regulation of parathyroid gene expression by calcium and phosphate. *J Bone Chem* 1998; 9: 5253–5259.
23. *Mucsi L, Hercz G.* Relative hyperparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 1999; 317 (6): 405–409.
24. *Muller R, Van Campenbout H, Van Damme B.* et al. Morphometric analysis of human bone biopsy: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 1998; 23; 1: 59–66.
25. *Nakanishi S, Yono S, Namura R.* et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into the parathyroid glands in uremic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *NDT* 2003; 18; Suppl 3: 47–49.
26. *Pasadokis P, Thodis E, Mourvali E.* et al. Evaluation of bone mineral density in CAPD patients with dual energy X-ray absorptiometry. *Avd Perit Dial* 1996; 12: 245–249.
27. *Piraino B, Chen T, Cooperstein L.* et al. Fractures an vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1993; 39: 192–197.
28. *Salem M.* Hyperparathyroidism and the hyperparathyroidism population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862–865.
29. *Schaefer K, Umalauf E, Herrath D.* Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administrating calcitriol at night. *Am J Kidney Dis* 1992; 9: 460–464.
30. *Sberrard D, Hercz G, Pei Y.* et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 436–442.
31. *Silver J.* Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *NDT* 2000; 15; Suppl 5: 2–7.
32. *Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A.* et al. Regulation of parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int* 1999; 56; Suppl 73: 2–7.
33. *Slatopolsky E, Weerts C, Thielan G.* et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136–2143.
34. *Tomanoski V, Krpan D.* Plasma level of parathormone associated with «optimal» bone histology in hemodialysis patients. *Dial&Transpl* 2003; 32; 9: 540–545.
35. *Urena P.* Plasma biochemical markers of bone remodeling in patients with renal insufficiency. *J Clin Ligand Assay* 1998; 21: 159–170.
36. *Wada M, Nagano N, Faruga Y.* et al. Calcimimetic NPS R-568 prevent parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 57: 50–58.
37. *Yamamoto H, Katob N, Takegama H.* et al. Surgical verification of percutaneous maxacalcitol injection therapy on enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients. *NDT* 2003; 18; Suppl 3: 50–52.