

УДК 616.7

*М.В. Миргородская, Т.В. Жданова, Т.В. Зуева, Е.В. Кузнецова***ОСТЕОДИСТРОФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*M.V. Mirgorodskaja, T.V. Zhdanova, T.V. Zueva, E.V. Kuznecova***OSTEODISTROPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Актуальность. Почечная остеодистрофия определяет качество и продолжительность жизни больных с хронической болезнью почек (ХБП). В классификации почечных остеодистрофий (Мое S., Drueke T. 2006 г.) используются следующие показатели: уровень обмена, минерализация и объем костной ткани. Поскольку при почечной остеодистрофии изменяется не только плотность, но и микроархитектоника костной ткани, денситометрия и рентгенологические методы имеют ограничения в оценке состояния костной ткани и риска перелома. Достоверным методом определения формы почечной остеодистрофии является гисто-морфологическое исследование с проведением двойной тетрациклиновой пробы. Однако биопсия не является рутинным методом. С другой стороны, остаются недостаточно изученными механизмы развития и распространенность разных форм почечной остеодистрофии у пациентов на ранних стадиях ХБП. **Целью исследования** являлось изучение распространенности, патофизиологии и диагностики различных видов почечных остеодистрофий. **Выводы и перспективы исследования.** Обзор литературы представляет современный взгляд исследователей на проблему почечной остеодистрофии. Есть данные, что адинамическая костная болезнь у пациентов с легкой и умеренной ХБП является преобладающей формой почечной остеодистрофии, а остеодистрофии с высоким обменом развиваются позднее. Изучение механизмов развития и диагностики почечной остеодистрофии позволяет дифференцированно подходить к лечению и оценке риска переломов костей у больных с ХБП. Исследования в этом направлении представляются крайне перспективными.

Ключевые слова: почечная остеодистрофия, хроническая болезнь почек

Abstract. Relevance. Internationally recognized classification of renal osteodystrophy was proposed in 2006, Moe S., Drueke T. It is based on: the turnover, mineralization and bone volume. Since in the presence of renal osteodystrophy not only changes the density of the bone tissue, but also its microarchitectonics, densitometry and retgenologicheskies research methods have significant limitations for the assessment of bone and fracture risk. The only reliable method of determining the shape of renal osteodystrophy is a histo-morphological study. However, biopsy is not a routine research method. With a low information content of non-invasive diagnostic methods, the true prevalence of different forms of renal osteodystrophy is unknown. The least data on changes in bones in patients with early stages of CKD. Previously it was believed that before the development of gross metabolic disorders, in the bone is not a specific change. But recently, when the processes of changing bone tissue ceased to be regarded as exclusively secondary. According to recent research, it became clear that adeninamic bone disease in patients with mild to moderate CKD is the predominant form. Osteodystrophy with high turnover develops later with the emergence of skeletal resistance to parathyroid hormone. The study of the mechanisms of development and diagnosis of renal osteodystrophy allows a differentiated approach to the treatment and evaluation of bone fracture risk in patients with CKD. The research of this section is extremely promising.

Keywords: renal osteodystrophy, chronic kidney disease

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Зуева Татьяна Владимировна
zt_2008@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Tatyana V. Zueva
zt_2008@mail.ru

Дата поступления 02.03.2018

Received 02.03.2018

Образец цитирования:

Миргородская М.В., Жданова Т.В., Зуева Т.В., Кузнецова Е.В. Остеодистрофии у пациентов с хронической болезнью почек. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №3, с. 362–371, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-362-371

For citation:

Mirgorodskaja M.V., Zhdanova T.V., Zueva T.V., Kuznecova E.V. Osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 362–371. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-3-362-371 (In Russ)

Введение

Продолжительность жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), включая пациентов с терминальной ХБП, получающих заместительную терапию, и пациентов с трансплантатом почки, за последние годы значительно увеличилась [1]. На фоне этой тенденции улучшение качества жизни пациентов становится все более актуальной задачей. Патология костной ткани и нарушение минерального обмена вносят в качество и продолжительность жизни таких пациентов немалый вклад. Метаболические и структурные нарушения костной ткани у пациентов с ХБП могут привести к значительной потере костной массы, увеличению риска переломов, риска смерти от любых причин, сосудистых катастроф и др. [1, 2]. Потеря костной массы у пациентов с ХБП обусловлена более сложным патофизиологическим процессом в сравнении с остеопорозом, наблюдаемым в общей популяции. Это проявляется в вариабельности морфологических изменений и клинической картины поражения костной ткани у пациентов с ХБП, а также вызывает сложности для раннего выявления и коррекции этих нарушений [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) при прогрессировании вызывает каскад патофизиологических реакций: биохимические изменения (кальция, фосфата, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, Klotho, фактора роста фибробластов (FGF23) и склеростина); внескелетную кальцификацию и поражение костей [3, 4, 5].

Виды и распространенность почечных остеодистрофий

Для описания совокупности синдромов, развивающихся у пациентов с ХБП, организацией Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в 2005 г. был предложен термин Chronic kidney disease-mineral and bone disorder — СКД-МБД (МКН-ХБП — минеральные и костные нарушения при ХБП) [4]. Термин «почечная остеодистрофия» (ПОД) было рекомендовано использовать исключительно для описания гистоморфологической картины костной ткани [4].

Клиническое обследование пациента с МКН-ХБП включает в себя: исследование биохимических маркеров, отражающих костный обмен, обмен электролитов, неинвазивные методы визуализации и морфологическое исследование костной ткани. Биопсия костной

ткани является наиболее информативным и на данный момент единственным достоверным методом определения формы ПОД. Но как рутинный метод, биопсия кости в клинической практике не рекомендуется и не является доступной [4]. Для унификации интерпретаций результатов биопсии используется предложенная KDIGO в 2005 г. система TMV. В этой системе определяются три показателя костной ткани: уровень обмена (Turnover), минерализация (Mineralization), объем (Volume) (см. таблицу) [7].

Таблица
Параметры, определяющие вид остеодистрофии (TMV классификация)

Table
Parameters that determine the type of osteodystrophy (TMV classification)

Уровень обмена/ Turnover	Минерализация/ Mineralization	Объем/Volume
Низкий/ Low		Низкий/Low
	Нормальная/Normal	
Нормальный/ Normal		Нормальный/Normal
	Нарушена/Violated	
Высокий/ High		Высокий/High

Уровень обмена кости — это показатель скорости ремоделирования костной ткани, он является совокупностью процессов резорбции и формирования кости. Для наиболее точного его определения используется гисто-морфометрия с проведением двойной тетрациклиновой маркировки. Минерализация оценивается статическими измерениями объема и толщины остеоида в биоптате, временем запаздывания минерализации при проведении двойной тетрациклиновой маркировки и временем созревания остеоида. Причинами ухудшения минерализации может быть дефицит витамина D, минеральный дефицит, накопление в костной ткани алюминия (как следствие применения алюминий-содержащих фосфат-связывающих препаратов или использование диализата с повышенной концентрацией алюминия). Объем — количество костной ткани в единице объема — определяется статическим измерением в биоптате губчатой кости. Иногда измерение объема и толщины кортикальной кости также может быть полезно. Не стоит забывать, что объем кости у пациен-

тов с ХБП подвержен тем же факторам что и у людей общей популяции: возраст, пол, механические воздействия, эндокринологические нарушения и другие [4].

В настоящее время выделяют пять наиболее часто встречаемых форм ПОД: фиброзный остеит, смешанная остеоидистрофия, умеренный вторичный гиперпаратиреоз, адинамическая костная болезнь (АКБ), остеомаляция. Кроме того, могут наблюдаться поражения костной ткани, связанные с амилоидозом, вторичной подагрой, флюорозом, остеопорозом и их сочетаниями [6, 7, 8].

Фиброзный остеит или остеоидистрофия, развивающаяся при выраженном вторичном гиперпаратиреозе (ВГПТ), — это ПОД с высоким обменом, нормальной минерализацией, объем костной ткани может быть любым и зависит от продолжительности заболевания [9]. Фиброзный остеит впервые описан Дэвидсоном в 1915 г. [10, 11] Его связь с гиперактивностью паращитовидных желез доказана Бауэром и его коллегами в 1930 г. [12]. А в 1937 г. группа Олбрайт установила связь гиперфосфатемии и сопутствующей гипокальциемии у пациентов с ХБП с гиперплазией паращитовидных желез и фиброзным остеитом [13]. На фоне высокого уровня ПТГ увеличивается скорость обмена костной ткани. Усиленная резорбция проявляется увеличением порозности костной ткани, образованием полостей, а костеобразование — накоплением незрелой кости — остеоида [6]. При этом балки трабекулярной кости расположены неупорядоченно. В дальнейшем происходит заполнение фиброзной тканью костно-мозгового пространства. Уменьшается объем кортикальной кости, а трабекулярной — увеличивается. Это обуславливает снижение костной массы в трубчатых костях, а губчатые кости, накапливая остеоид, могут не снижать массу костной ткани, но за счет дефекта структуры их хрупкость увеличивается [14]. Клиническая картина фиброзного остеита часто включает кожный зуд, который может носить как постоянный, так и периодический характер. Больные жалуются на боли в костях, суставах. Эти симптомы сочетаются с клиническими проявлениями внескелетной кальцификации: кальцификация хрящей, связок, сухожилий, сосудов, в том числе подкожных, что может приводить к развитию очагов некроза кожи (кальцифилаксия). Продвинутые формы фиброзного остеита имеют характерную рентгенологическую картину: субпериостальная резорбция, наиболее выраженная в средних и дистальных фалангах пальцев кистей, но также может наблюдаться в любых костях скелета. Кости черепа приобретают «шерстистый» вид, вид «соли с перцем». Может проявляться резорбцией твердой мозговой оболочки [6].

Бурые опухоли (остеокластомы) являются скоплениями остеобластов с фокальной резорбцией костной ткани. Однако при фиброзно-кистозном остеите та-

кие локальные поражения костей приводят к переломам реже, чем общее снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [15]. Исторически большое количество остеокластом, ассоциированных с ВГПТ, выявлялось 1970–80 гг., по причине лечения диализных пациентов большими дозами витамина D [16]. В последние десятилетия частота их появления уменьшилась. При ВГПТ бурые опухоли встречаются реже, чем при первичном (1,3% к 13%) [17]. Обычно поражаются кости таза, верхняя и нижняя челюсти, ребра, бедренная кость [6, 16].

Умеренный вторичный гиперпаратиреоз относится к ПОД с нормальным или умеренно повышенным обменом, нормальной минерализацией, а объем костной ткани может быть любым в каждом конкретном случае [18]. Этот вид остеоидистрофии наблюдается при раннем начале терапии ВГПТ.

Смешанная остеоидистрофия сочетает в себе признаки, характерные для фиброзного остеита (высокий уровень обмена) и остеомаляции (нарушенная минерализация) [6, 10]. В прошлом часто обнаруживалась, когда на фоне фиброзного остеита развивалась алюминиевая остеоидистрофия, в настоящее время встречается реже [10, 19].

Адинамическая костная болезнь и остеомаляция относятся к ПОД с низким уровнем обмена. Для АКБ характерна нормальная минерализация, для остеомаляции — нарушенная. Обе эти формы могут проявляться средним и низким объемом костной ткани [10]. Остеомаляция — это ПОД с низким уровнем обмена и нарушенной минерализацией [6, 10]. Высокие уровни фосфата и мочевой кислоты уменьшают экспрессию альфа-1-гидроксилазы и снижают образование витамина D₃, а метаболический ацидоз ингибирует ее активность. Для остеомаляции характерны боли с преимущественной локализацией в области лопаток, ребер, лобковой и подвздошной костей [20]. Деформация костей, образование псевдопереломов с зонами перестройки (зоны Looser) в виде светлых поперечных полос в длинных трубчатых костях, костях таза и лопатках, описанные Looser E. и L. Milkman, могут возникать при тяжелой остеомаляции [21]. При этих переломах костная мозоль не образуется [22]. Тенденцию к развитию двусторонних симметричных псевдопереломов наблюдали Steinbach and Noetzi [20].

АКБ относится к ПОД с низким уровнем обмена с нормальной минерализацией, объем костной ткани варьируется от среднего до низкого, в зависимости от длительности и тяжести заболевания [10]. Замедление образования кости приводит к уменьшению количества остеоида, а, следовательно, объема губчатой кости. АКБ ассоциирована с плохой способностью костной ткани регулировать уровень кальция в сыворотке крови [6]. В 1980-х годах, во многих регионах мира, вследствие интоксикации алюминием, наблюдалось

увеличение количества случаев АКБ. Это заболевание главным образом наблюдалось у пациентов, проходящих длительное лечение гемодиализом [23]. В основном это было вызвано тяжелым алюминиевым загрязнением водопроводной воды, используемой для гемодиализа в определенных географических районах. А также это было вызвано избыточным применением алюминийсодержащих фосфатных связующих препаратов [24]. Другим возможным этиологическим фактором в патогенезе АКБ является неадекватно агрессивное использование активных стероидов и аналогов витамина D [24, 25, 26]. Этот фактор активно давал о себе знать в 1990-х годах и наложился на конец «эпидемии алюминиевой интоксикации». В последующие годы заболеваемость ятрогенной АКБ значительно уменьшилась вследствие лучшей очистки диализной воды и ограничения использования алюминийсодержащих фосфат-связывающих препаратов [27]. В 1995 году Torres A. и соавт. исследовали 119 больных с терминальной ХБП (38 преддиализных пациентов, 49 на гемодиализе и 32 на перитонеальном диализе) [28]. Результаты исследования показали, что, во-первых, у больных на диализе заметно увеличивается распространенность АКБ по сравнению с пациентами с терминальной ХБП, не получающим терапию диализом. Во-вторых, у исследуемых пациентов низкообменное заболевание костной ткани не сопровождалось отложением алюминия. В третьих, АКБ сочеталась с умеренно повышенным уровнем ПТГ. Сейчас очевидно, что АКБ существует без алюминиевой нагрузки. Факторами риска развития АКБ являются: наличие сахарного диабета, пожилой возраст, перитонеальный диализ, избыточная нагрузка кальцием [7, 29], дефицит витамина D [30], неадекватно высокие дозы витамина D, паратиреоидэктомия в анамнезе, низкий уровень ПТГ на фоне терапии вторичного гиперпаратиреоза, перегрузка алюминием, длительное применение бисфосфонатов в анамнезе [7], резистентность костей к ПТГ [25], метаболический ацидоз [31]. У пожилых пациентов низкий метаболизм связан со снижением уровня соматотропина, половых гормонов, экспрессии гена Klotho, оксидативным стрессом и накоплением конечных продуктов гликемии [32]. 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 [33]. Поскольку биопсия как метод не нашла широкого применения — истинная распространенность АКБ при ХБП неизвестна. Диагноз АКБ, при невозможности проведения костной биопсии, можно предположить у пациентов с перечисленными факторами риска при стабильно низком или нормальном уровне ПТГ без терапии антипаратиреоидными средствами, нормальном уровне щелочной фосфатазы, гиперкаль-

циемии [7].

В 2004 г. Борисов А.В. и др., изучали связь ВГПТ, минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХБП [34]. По результатам исследования среди пациентов с 3 и 4 стадией ХБП, АКБ составляет 5–40%, с 5 стадией — 10–50%. При перитонеальном диализе — 40–70%. Особенности клинического течения ПОД с низким обменом кости являются ранняя тяжелая анемия, часто — резистентная к препаратам эритропоэтина [35], энцефалопатия [36], а также более высокий риск возникновения экстракостных кальцификатов в результате персистирующей гиперкальциемии как следствия сниженной способности костной ткани аккумулировать кальций. Интересным вопросом является частота развития АКБ на ранних стадиях ХБП. Этот вопрос не является изученным, так как гистоморфологическое исследование костной ткани у пациентов на ранних стадиях ХПН проводится крайне редко. В 1996 году Соеп и соавторы сообщали о результатах ретроспективного исследования костной гистоморфометрии у 76 итальянских пациентов с ХБП в возрасте от 18 до 72 лет, 44 мужчин и 32 женщины с уровнем креатинина в сыворотке от 1,2 до 11,4 мг/мл, средний клиренс креатинина — 20–12 мл/мин на 1,73 м² [37]. Причинами ХЗП были: хронический гломерулонефрит — 43 пациента, тубулоинтерстициальный нефрит — 16 пациентов, поликистозная болезнь почек — 7 пациентов и другие или неизвестные причины — 9 пациентов. Ни один из них не получал кортикостероиды за предыдущие 12 месяцев, не получал антикоагулянтов и противосудорожных препаратов или нестероидных противовоспалительных препаратов перед биопсией. Никому из них не назначали нативный витамин D, кальцитриол или алюминийсодержащие фосфатные связующие препараты. По результатам гистологического исследования получены следующие результаты: нормальное строение костной ткани обнаружено у 10 пациентов, АКБ — в 9 случаях (все отрицательные для гистохимического окрашивания алюминия), мягкая смешанная остеодистрофия выявлена у 26 пациентов, остеомалация у 7, выраженная смешанная остеодистрофия у 22, проявления ВГПТ в 2 случаях. Интересно, что пациенты с АКБ имели менее выраженную степень ХБП, чем другие подгруппы, сочетались со значениями интактного ПТГ выше верхнего нормального предела и нормальным сывороточным кальцием. Остеомалация была обнаружена у пациентов с более тяжелыми стадиями ХБП, ассоциировалась с тенденцией к гипокальциемии и более тяжелым метаболическим ацидозом. Показатель СКФ 20 мл/мин является разделяющей границей пациентов с АКБ и остеомалацией. Основываясь на этих выводах, авторы предположили, что АКБ у пациентов с легкой до умеренной ХБП является преобладающей формой почечной остеодистрофии, а остеомалация развивается позднее

с развитием устойчивости скелета к ПТГ. Это может представлять собой переходную стадию на пути к гиперпаратиреоидной костной болезни с прогрессированием ХБП.

В 2014 году Баррето и соавторы приступили к анализу ранее проведенного исследования среди пациентов с 2–5 стадиями ХБП [38]. У 49 пациентов, средний возраст которых составил 52 года, проводилась гистологическое исследование костной ткани и биохимических маркеров. Средняя СКФ составляла 36–17 мл/мин на 1,73 м². В исследуемой группе 10% пациентов имели 2 стадию ХБП, 49% — 3 стадию ХБП, 35% — 4 стадию ХБП и 6% 5 стадию ХБП. Примечательно, что у 60% пациентов были нормальные уровни витамина D в сыворотке крови (D25ОН — 30 нг/мл), только 10% имели биохимические доказательства дефицита витамина (D 25ОН — 15 нг/мл). Интересным результатом оказалось то, что пациенты со 2 и 3 стадиями ХБП имели значительно более низкие показатели формирования костной ткани, более низкий объем остеоида и значительно большее время запаздывания минерализации. Напротив, пациенты с 4 и 5 стадиями ХБП имели более высокие значения объема остеоида и скорости образования кости, тенденцию к снижению времени запаздывания минерализации. Важно отметить, что ни один из участников не получал фосфат-связующие вещества на основе алюминия, витамина D или других препаратов, понижающих объем кости. Как и ожидалось, выявилось прямое отношение скорости формирования кости, объема остеоида и объема фиброза кости с интактным ПТГ в сыворотке крови. Примечательно, что исследователи обнаружили идентичные положительные ассоциации с уремическим токсином и индоксилсульфатом. Выявлена положительная связь индоксилсульфата с объемом остеобластов и объемами фиброза кости, независимо от демографических характеристик и биохимических параметров, связанных с минеральным обменом, таких как сывороточный интактный ПТГ, фактор роста фибробластов 23 (FGF 23), 25-ОН витамин D и бикарбонаты.

Диагностика ПОД и оценка риска перелома

Из приведенных выше данных следует, что любая из форм ПОД может протекать со снижением объема и минеральной плотности костной ткани. Этот факт затрудняет их дифференцировку при применении неинвазивных методик визуализации. Кроме того, проблеме представляет наличие остеопороза как сопутствующего заболевания у пациентов с ХБП [39]. По мнению некоторых исследователей, у пациентов с 1–3 стадией ХБП ПОД отсутствует [40], так как у взрослых пациентов с коэффициентом клубочковой фильтрации >45 мл/мин не обнаруживается грубой аномалии метаболизма кальция, фосфора, ПТГ и витамина D (если на то нет причин, не связанных с заболеванием почек)

[41, 42]. Снижение минеральной плотности костной ткани у таких пациентов предлагается расценивать как остеопороз, который имеет те же факторы развития и методы коррекции, что и в общей популяции [39]. Однако, такое мнение вступает в противоречие с приведенными выше исследованиями. Кроме того, вызывает вопросы тот факт, что риск перелома у пациентов с ХБП 1–3 стадией все же выше, чем в общей популяции при одинаковых показателях минеральной плотности костной ткани. Вероятность возникновения переломов как периферического, так и осевого скелета у пациентов с ХБП значительно увеличивается при снижении СКФ ниже отметки в 45 мл/мин (что обычно сопровождается значительным ростом ПТГ и грубыми метаболическими нарушениями) и далее продолжает расти параллельно снижению СКФ [7].

Денситометрия является малоинформативной при ее применении для дифференциальной диагностики различных форм ПОД между собой, а также с остеопорозом. Это является следствием невозможности оценить отдельно плотность трабекулярной и кортикальной кости [39]. Кроме того, результаты денситометрии малоинформативны для оценки риска перелома, так как кость с дефектной микроархетиктоникой может иметь нормальную минеральную плотность, но малую прочность [40]. Для оценки риска перелома шейки бедра наибольшую ценность имеет определение минеральной плотности дистального участка лучевой кости, также минеральная плотность костной ткани (МПКТ) этой локализации хорошо коррелирует с уровнем интактного ПТГ [41] и коррелирует с общим снижением МПКТ [41]. Измерение МПКТ с помощью количественной компьютерной томографии является ценным методом для дифференциации кортикальной кости от трабекулярной. Это особенно важно при гиперпаратиреозе, когда склеротически утолщается трабекулярная кость с увеличением МПКТ, но происходит резорбция в кортикальной кости со значительным снижением МПКТ. Напротив, ПОД с низким уровнем обмена часто приводят к уменьшению трабекулярной МПКТ [42].

Простые рентгенологические исследования малоинформативны у большинства пациентов с почечной остеодистрофией. Исключением являются тяжелые формы фиброзного остеоита (субпериостальная резорбция, истончение кортикального слоя, лизис ногтевых фаланг, бурые кисты [7, 42], или тяжелая остеомаляция (Looser зоны)). Также с помощью рентгенограмм возможно выявить кальцификации сосудов (боковой снимок брюшной полости для визуализации брюшной аорты и др.) [42]. Для оценки риска перелома у пациентов с ХБП целесообразно проводить подсчет баллов по шкале FRAX, которая позволяет оценить риск возникновения остеопоротического перелома в течение следующих 10 лет, основанный на конкретном коэффициенте риска, учитывая или не учитывая результа-

ты МПКТ [40].

Долгое время природа костных нарушений у пациентов на ранних стадиях ХБП оставалась неизвестной. Ситуация изменилась лишь в последние годы, когда процессы, происходящие в костной ткани, перестали рассматриваться как исключительно вторичная реакция на изменения содержания кальция, фосфора, ПТГ, уремии и т. д. По современным представлениям развития почечной остеодистрофии, кость сама по себе является эндокринным органом, который также играет активную роль в развитии метаболических аномалий, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП [28, 43, 44]. Но знание начальных изменений структуры кости на 2 и 3 стадиях ХБП является недостаточным, и вероятное влияние различных типов нефропатии остается недостаточно изученным [43, 44]. По результатам недавнего исследования, экспрессия склеростина костной тканью возрастает при ранней ХБП, несмотря на все еще нормальные уровни ПТГ в сыворотке [45], и он остается повышенным, хотя и несколько снижается, на более поздних стадиях, несмотря на повышенные значения ПТГ в сыворотке [5]. Известно, что тубулоинтерстициальный нефрит чаще ассоциирован с остеопенией и смешанной остеодистрофией, чем быстропрогрессирующие формы гломерулонефрита [46].

Пациенты с ХБП 4–5 стадий могут иметь низкую минеральную плотность кости вследствие наличия остеопороза, одной из форм ПОД или сочетания ПОД и остеопороза. Это делает оценку хрупкости кости по данным денситометрии крайне затруднительной, так как прочность костной ткани определяется не только количественными, но и качественными показателями кости. У пациентов с 4–5 стадиями ХБП, перенесших низкоэнергетические переломы, необходимым шагом

перед лечением является постановка верного диагноза. Диагноз остеопороза у пациентов с 4–5 стадиями ХБП должен быть установлен исключением других форм почечной остеодистрофии на основании биохимического профиля, оцененного совместно с данными неинвазивных исследований, а при необходимости — проведением двукратной биопсии с тетрациклиновыми метками [40, 46].

Заключение

Таким образом, почечная остеодистрофия — важная часть патологического процесса, развивающегося у пациентов с ХБП. Наиболее изучены варианты почечных остеодистрофий у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, где преобладающими формами являются фиброзный остеоит и смешанная остеодистрофия. Остаются недостаточно изученными механизм развития и формы почечной остеодистрофии у пациентов с 2–3 стадиями ХБП до развития грубых изменений со стороны фосфорно-кальциевого обмена, обмена ПТГ и выраженной гиперурикемии. Это связано с тем, что у данной группы пациентов редко проводится гисто-морфологическое исследование костной ткани. Предполагается, что в этой группе пациентов распространены изменения, характерные для АКБ. Дифференциальная диагностика ПОД является очень важной задачей, так как применение препаратов, угнетающих костный метаболизм нежелателен для пациентов, имеющих низкий обмен костной ткани и наоборот. Также сложной задачей является оценка риска перелома у пациентов на разных стадиях ХБП, так как хрупкость костной ткани у таких больных зависит не только от минеральной плотности кости, но и от качества структуры кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветчинникова О.Н. Трансплантация почки и костная болезнь: факторы риска развития, диагностика. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017;19(1):111-121. DOI:10.15825/1995-1191-2017-1-111-121.
2. Iwasaki Y., Kazama J.J., Fukagawa M. Molecular Abnormalities Underlying Bone Fragility in Chronic Kidney Disease. *BioMed Research*. 2017; Article ID 3485785: P.11. DOI: 10.1155/2017/3485785.
3. D'Marco L., Bellasi A., Mazzaferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J. Transplant*. 2015; 24; 5 (4): 222–230. PMID: PMC4689932. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.222.
4. Moe S., Drüeke T., Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. 2006; 69: 1945–1953.

REFERENCES

1. Vetchinnikova O.N. Kidney transplantation and bone disease: risk factors of development and diagnostics. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(1):111-121. (in Russian) DOI:10.15825/1995-1191-2017-1-111-121.
2. Iwasaki Y., Kazama J.J., Fukagawa M. Molecular Abnormalities Underlying Bone Fragility in Chronic Kidney Disease. *Bio Med Research*. 2017; Article ID 3485785: P.11. DOI: 10.1155/2017/3485785.
3. D'Marco L., Bellasi A., Mazzaferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J. Transplant*. 2015; 24; 5 (4): 222–230. PMID: PMC4689932. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.222.
4. Moe S., Drüeke T., Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. 2006; 69: 1945–1953.

5. Cejka D. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2013; 163: P.403–408.
6. Рожинская Л.Я., Егшаян Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ). Медицинский научно-практический журнал «Остеопороз и остеопатии». 2010; №2: 18-22.
7. Ассоциация нефрологов. Научное общество Нефрологов России: Ермоленко В.М., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В. и др. Минеральные и косные нарушения при хронической болезни почек. 2015г.
8. Dalolio M., Lucarella P., Rampinia G.P., Bulfamante S., Ideac A., Graveleau P., Gaillardc S., Scarone P. Neurosurgical aspects of dialysis-related spinal amyloidosis: Report of three cases and a review of the literature. Neurochirurgie. 2017. 63(4): 314-319. PMID:28882602. DOI:10.1016/j.neuchi.2016.11.110.
9. Moe S., Druke T., Cunningham J. et al. Kidney Intern. 2006;69:1945-1953.
10. Davies H.M. Osteitis fibrosa cystica. ProcRSocMed. 1915; 8:34.
11. Bauer W., Albright F., Aub J.C. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies. Metabolic Study Ii. J Clin Invest. 1930;8:229–248.
12. Albright F., Drake T.G., Sulkowitch H.W. Renal osteitis fibrosa cystica. Bull Johns Hopkins Hosp. 1937; 60:377–399.
13. Leonard M.B. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2009; 29:133–143. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.01.006.
14. 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. 2007. 49: 674–681. PMID: 17472850. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.02.264.
15. Brown T.W., Genant H.K., Hattner R.S. et al. Multiple brown tumors in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. Amer. J. Roentgenol. 1977. 128:131–134.
16. Salusky I.B., Goodman W.G., Kuizon B.D. 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. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00915.x>.
17. Карлович Н.В., Комиссаров К.С., Громыко В.Н., Мохорт Т.В., Пилотович В.С. Почечная остеодистрофия: современные подходы к диагностике и лечению. Медицинский журнал Белорусского государственного университета г.Минска. 2007; 1(19):44-48.
18. Lacativa P.G., de Mendonca L.M., de Mattos Patricio Filho P.J. et al. // J. Clin. Densitom. 2005; 8 (3): 352–361.
19. Keith M.D., Hruska A. Renal osteodystrophy. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 5. Cejka D. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2013; 163: P.403–408.
6. Rozhinskaja L. Ja., Egshajan L. V. Pathology of the osseous system with secondary hyperparathyroidism in patients with terminal stage of chronic kidney disease on hemodialysis. Osteoporosis and Osteopathy.2010; №2: 18-22. (in Russ)
7. Ermolenko V.M., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V. et al. Association of Nephrologists. Scientific Society of the Nephrologists of Russia: Mineral and steric disorders in chronic kidney disease. 2015. (in Russ)
8. Dalolio M., Lucarella P., Rampinia G.P., Bulfamante S., Ideac A., Graveleau P., Gaillardc S., Scarone P. Neurosurgical aspects of dialysis-related spinal amyloidosis: Report of three cases and a review of the literature. Neurochirurgie. 2017.63(4):314-319. PMID:28882602. DOI:10.1016/j.neuchi.2016.11.110.
9. Moe S., Druke T., Cunningham J. et al. Kidney Intern. 2006;69:1945-1953.
10. Davies H.M. Osteitis fibrosa cystica. Proc RSoc Med. 1915; 8:34.
11. Bauer W., Albright F., Aub J.C. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies. Metabolic StudyIi. J Clin Invest. 1930;8:229–248.
12. Albright F., Drake T.G., Sulkowitch H.W. Renal osteitis fibrosa cystica. Bull Johns Hopkins Hosp. 1937; 60:377–399.
13. Leonard M.B. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2009; 29:133–143. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.01.006.
14. 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. 2007. 49: 674–681. PMID: 17472850. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.02.264.
15. Brown T.W., Genant H.K., Hattner R.S. et al. Multiple brown tumors in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. Amer. J. Roentgenol. 1977. 128:131–134.
16. Salusky I.B., Goodman W.G., Kuizon B.D. 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.DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00915.x>.
17. Karlovich N.V., Komissarov K.S., Gromyko V.N., Mohort T.V., Pilotovich V.S. Renal osteodystrophy: modern approaches to diagnosis and treatment. Medical Journal of the Belarusian State University of Minsk.2007; 1(19):44-48. (in Russ)
18. Lacativa P.G., de Mendonca L.M., de Mattos Patricio Filho P.J. et al. J. Clin. Densitom. 2005; 8 (3): 352–361.
19. Keith M.D., Hruska A. Renal osteodystrophy. Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997;

Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 11(1): 165-194.

20. Spasovski G.B., Bervoets A.R., Behets G.J., 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.

21. Ward M.K., Feest T.G., Ellis H.A., et al. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*. 1978;1:841-845.

22. Andreoli S.P., Bergstein J.M., Sherrard D.J. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 1984;310:1079-1084.

23. Ott S.M., Maloney N.A., Coburn J.W. 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.

24. Coburn J.W. An update on vitamin D as related to nephrology practice. *Kidney Int Suppl*. 2003:S125-S130.

25. Hernandez J.D., Wesseling K., Salusky I.B. Role of parathyroid hormone and therapy with active vitamin D sterols in renal osteodystrophy. *Semin Dial*. 2005;18:290-295.

26. Tilman B. Druke, Ziad A. Massy, Changing bone patterns with progression of chronic kidney di *KidneyInt*. 2016;89: 289-302.

27. Torres A., Lorenzo V., Hernandez D. et al. Bone disease in predialysis, hemodiálisis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-1442.

28. 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; 4: 453-457.

29. Martola L., Barany P., Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purification*. 2005; 23:203-210.

30. Bushinsky D.A., Frick K.K. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000; 9: 369-379.

31. 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.

32. Avram M.M., 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: 77-80.

33. 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»*.

11(1): 165-194.

20. Spasovski G.B., Bervoets A.R., Behets G.J., 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.

21. Ward M.K., Feest T.G., Ellis H.A., et al. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*. 1978;1:841-845.

22. Andreoli S.P., Bergstein J.M., Sherrard D.J. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 1984;310:1079-1084.

23. Ott S.M., Maloney N.A., Coburn J.W. 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.

24. Coburn J.W. An update on vitamin D as related to nephrology practice. *Kidney Int Suppl*. 2003:S125-S130.

25. Hernandez J.D., Wesseling K., Salusky I.B. Role of parathyroid hormone and therapy with active vitamin D sterols in renal osteodystrophy. *Semin Dial*. 2005;18:290-295.

26. Tilman B. Druke, Ziad A. Massy, Changing bone patterns with progression of chronic kidney di. *Kidney Int*. 2016;89: 289-302.

27. Torres A., Lorenzo V., Hernandez D. et al. Bone disease in predialysis, hemodiálisis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-1442.

28. Borisov A.V., Mordik A.I., Borisova E.V., Ermakova I.P. Diagnostics, prevention and correction of low bone metabolism in hemodialysis (HD) patients. *Nephrol and Dial*. 2005; 4: 453-457. (in Russ)

29. Martola L., Barany P., Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purification*. 2005; 23:203-210.

30. Bushinsky D.A., Frick K.K. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000; 9: 369-379.

31. 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.

32. Avram M.M., 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: 77-80.

33. Borisov A.V., Mordik A.I., Borisova E.V., Ermakova I.P. et al. Parathyroid function and mineral density of bone tissue in patients with chronic renal failure who are on treatment with programmed hemodialysis. *Osteoporosis and Osteopathy*. 2004; 1: 6-10. (in Russian)

34. Touam M., Martinez F., Lacour B., et al. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol*.

2004; 1: 6-10.

34. Touam M., Martinez F., Lacour B. et al. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol.* 1983;19:295–298.

35. Alfrey A.C., LeGendre G.R., Kaehny W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 1976;294: 184–188.

36. Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a crosssectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:813–819.

37. Barreto F.C., Barreto D.V., Canziani M.E., et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36:289–296.

38. Miller P.D. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014; 2: 14044. PMID:26273531 PMID:PMC4472138. DOI: 10.1038/boneres.2014.44.

39. Miller P.D. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep.* 2014;3:542. PMID:24991405. PMID:PMC4078413. DOI: 10.1038/bonekey.2014.37

40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017; 7 (1) Pages 1-59.

41. Vervloet M.G., Massy Z.A., Brandenburg V.M., et al. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:427–436.

42. Wesseling-Perry K., Osteocyte dysfunction and renal osteodystrophy: not just calcium and phosphorus anymore. *Kidney Int.* 2017. 91(6):1276-1278. PMID: 28501301. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.026.

43. Mora Palma F.J., Ellis H.A., Cook D.B. et al. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Q J Med.* 1983;52: 332–348.

44. Sabbagh Y., Gracioli F.G., O'Brien S., et al. Repression of osteocyte Wnt/ beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner R* 2012;27:1757–1772.

45. Miller P.D. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2005; 3 (1): 5—12. PMID: 16036095.

46. Ветчинина О.Н., Губкина В.А., Мылов Н.М., Рубин М.П. Сравнительная информативность денситометрии периферического и осевого скелета в диагностике остеопенического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью. *Остеопороз и остеопатия.* 2005; 1: 7-11.

1983;19:295–298.

35. Alfrey A.C., LeGendre G.R., Kaehny W.D.. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 1976;294: 184–188.

36. Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a crosssectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:813–819.

37. Barreto F.C., Barreto D.V., Canziani M.E., et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36:289–296.

38. Miller P.D. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014; 2: 14044. PMID:26273531 PMID:PMC4472138. DOI: 10.1038/boneres.2014.44.

39. Miller P.D. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep.* 2014;3:542. PMID:24991405. PMID:PMC4078413. DOI: 10.1038/bonekey.2014.37

40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017; 7 (1) Pages 1-59.

41. Vervloet M.G., Massy Z.A., Brandenburg V.M., et al. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:427–436.

42. Wesseling-Perry K., Osteocyte dysfunction and renal osteodystrophy: not just calcium and phosphorus anymore. *Kidney Int.* 2017. 91(6):1276-1278. PMID: 28501301. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.026.

43. Mora Palma F.J., Ellis H.A., Cook D.B., et al. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Q J Med.* 1983;52: 332–348.

44. Sabbagh Y., Gracioli F.G., O'Brien S., et al. Repression of osteocyte Wnt/ beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Miner R* 2012;27:1757–1772.

45. Miller P.D. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2005; 3(1):5—12. PMID: 16036095.

46. Vetchinina O.N., Gubkina V.A., Mylov N.M., Rubin M.P. Comparative information of the densitometry of the peripheral and axial skeet in the diagnosis of osteopenic syndrome in patients with chronic renal insufficiency. *Osteoporosis and osteopathy.* 2005;1:7-11. (in Russian)

Авторы:

Миргородская Мария Владимировна
Ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
anymashka.1812@gmail.com

Жданова Татьяна Владимировна
Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней
nephrocentre@inbox.ru

Зуева Татьяна Владимировна
К.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
zt_2008@mail.ru

Кузнецова Елена Викторовна
К.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
aliska@k66.ru

Уральский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
usma@usma.ru

Authors

Maria V. Mirgorodskaja
Assistant of the department of internal medicine propaedeutics
anymashka.1812@gmail.com

Tatyana V. Zhdanova
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics
nephrocentre@inbox.ru

Tatyana V. Zueva
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics
zt_2008@mail.ru

Elena V. Kuznecova
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics
aliska@k66.ru

Ural State Medical University
Repin str. 3, Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
usma@usma.ru