

© С.О.Мазуренко, А.Н.Шишкин, О.Г.Мазуренко, 2002
УДК [616.71-002.27:616.613]-092:612.75

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, О.Г. Мазуренко

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНЫХ ОСТЕОДИСТРОФИЙ

S.O. Mazurenko, A.N. Shishkin, O.G. Mazurenko

BONE REMODELING AND PATHOPHYSIOLOGY OF RENAL OSTEODYSTROPHIES

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: почечная остеодистрофия, костное ремоделирование, фиброзный остеит, адинамическая болезнь, остеомалация, остеопороз, диализ

Key words: renal osteodystrophy, bone remodeling, osteitis fibrosa, adynamic bone disease, osteomalacia, osteoporosis, dialysis.

Последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также к увеличению продолжительности их жизни. Между тем, несмотря на все достижения современной медицины в разработке методов заместительной терапии, хроническая почечная недостаточность остается тяжелым инвалидизирующим состоянием, ставящим перед клиницистами и исследователями множество проблем, требующих решения. Одной из таких серьезных проблем является почечная остеодистрофия – тяжелое метаболическое поражение костей, способное приводить к болям, деформациям и переломам. Почечная остеодистрофия – собирательный термин, использующийся для описания костных осложнений ХПН и в основном являющийся следствием нарушения цикла ремоделирования кости.

Классификация разделяет почечные остеодистрофии на две большие группы [81]:

1. Остеодистрофия с высоким обменом в костной ткани или гиперпаратиреоидная болезнь костей.

2. Остеодистрофия с низким уровнем обмена костной ткани (обычно, при относительно низком, нормальном или незначительно повышенном содержании паратиреоидного гормона).

Согласно гистологическим признакам почечные остеодистрофии разделяют на следующие варианты:

1) фиброзный остеит, относящийся к первой группе, характеризуется значитель-

ной активацией ремоделирования, перитрабекулярным фиброзом;

2) мягкая форма болезни – незначительная активация ремоделирования, по-видимому, проявление ранних стадий гиперпаратиреоза или результат его лечения;

3) адинамическая болезнь, характеризующаяся низким обменом костной ткани, низкой клеточностью костных поверхностей и отсутствием очагов ремоделирования;

4) остеомалация – результат нарушения минерализации, что приводит к накоплению остеоида (неминерализованного костного матрикса). Как и адинамическая болезнь, остеомалация относится к группе остеодистрофий с низким обменом;

5) смешанная форма – сочетание признаков фиброзного остеоита и остеомалации.

Ассоциированный с диализом амилоидоз, ведущий к кистозной дегенерации костей и прогрессирующей деструктивной периапартулярной остеоартропатии, также относится к обусловленной ХПН патологии скелета, однако в настоящем обзоре обсуждаться не будет.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Рассматривая патогенез почечных остеодистрофий с позиции нарушения цикла ремоделирования кости, необходимо коснуться структурно-функциональных характеристик костной ткани, а также современных представлений о регулировании процесса ремоделирования. Структурной единицей кости считается остеон, который формируется из концентрически распо-

ложенных костных пластин, наложенных одна на другую и окружающих кровеносные сосуды (гаверсова система). В зависимости от компоновки костных пластин, перекладин и остеонов различают компактную (кортикальную) и губчатую (трабекулярную) костную ткань [2]. Губчатая кость является более метаболически активной, вероятно из-за большей поверхности и, соответственно, активнее принимает участие в регуляции минерального обмена.

Костная ткань состоит из трех компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. Основными клетками костной ткани являются остеобласты, остециты и остеокласты. **Остеобласты** (костеобразующие клетки) происходят из полипотентных мезенхимальных клеток, дающих начало костным, хрящевым, мышечным, жировым клеткам [100]. Остеобласты несут на себе рецепторы ко многим факторам, регулирующим ремоделирование кости. В неактивном состоянии остеобласты становятся плоскими, вытянутыми клетками, покрывают поверхность кости и называются **выстилающими**. Эти клетки, вероятно, являются основными посредниками сигналов, регулирующих как резорбцию кости, так и формирование [116]. **Остециты** – звездообразные клетки, погруженные в костный матрикс, происходящие, как считается, от остеобластов. Основная роль остецитов – транспорт питательных веществ и минералов внутри- и внеклеточно. До конца их функция еще не изучена. Возможно, что они принимают и преобразуют механические стимулы в информацию, которую передают выстилающим клеткам, активизируя последние [5]. **Остеокласты** – многоядерные клетки, гемопоэтического происхождения, резорбирующие кость [120]. Они образуются путем слияния нескольких мононуклеарных клеток и имеют структурные приспособления, из которых наиболее характерным является «гофрированный край» или «щеточная каемка», представляющий собой функциональную зону этих клеток. Под гофрированным краем, где происходит резорбция кости, рН составляет 3,5. **Органический матрикс** состоит из коллагеновых волокон (преимущественно I типа) и других белков, синтезируемых остеобластами. **Минеральный компонент** представлен главным образом кристаллами гидроксиапатита и аморфным фосфатом кальция, нековалентно связанными с белками органического матрикса.

В норме костная ткань постоянно преобразуется (ремоделируется), благодаря чему она

способна реагировать на изменения внешней и внутренней среды, расти, восстанавливаться после травм, адаптироваться к меняющимся нагрузкам, участвовать в регуляции минерального обмена. Процесс ремоделирования скелета происходит в анатомически дискретных участках, называемых **ремоделирующими единицами или базисными многоклеточными единицами**, в которых последовательно происходят процессы резорбции и формирования кости. В цикле ремоделирования кости выделяют следующие этапы: **активация – резорбция – реверсия – формирование – покой** [82].

Каждый этап ремоделирования регулируется большим набором факторов, которые можно разделить на несколько групп [1,3]

I. Системные гормоны

1) Гормоны, регулирующие фосфорно-кальцевый обмен (паратиреоидный гормон, кальцитонин, гормон 1,25 (ОН)₂ ДЗ.

2) Системные гормоны (глюкокортикоиды, соматотропный гормон, половые гормоны, инсулин, тиреоидные гормоны), непосредственно или опосредованно влияющие на ремоделирование кости.

II. Факторы преимущественно локального действия

1) Факторы роста и дифференцировки (инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста β, фибробластный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, колониестимулирующие факторы).

2) Интерлейкины, фактор некроза опухоли α, лейкоингибирующий фактор.

3) Простагландины.

4) Молекулы костного матрикса.

Первый этап в цикле ремоделирования называют **активацией**. В течение этого периода костная поверхность переходит из состояния покоя, характеризующегося присутствием тонкого слоя выстилающих клеток, в следующую фазу, при которой выстилающие клетки удаляются, высвобождая подлежащую под ними кость. Предшественники остеокластов (мононуклеарные клетки, гемопоэтического происхождения) мигрируют к освобожденной поверхности кости. Эти клетки образуют скопления, сливаются, формируя дифференцированные остеокласты [140].

Факторы, вызывающие активацию, до конца не выяснены. Во многих работах показано, что остеобласты необходимы для процесса дифференцировки остеокластов [117,137]. Предполагается, что остеобласты или стромальные

клетки, под воздействием паратиреоидного гормона (ПТГ) [84] и местно-продуцируемых факторов, таких как интерлейкин-1 или фактора некроза опухоли α [69,136], выделяют вещества (макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины 6 и 11), стимулирующие образование и дифференциацию остеокластов [50,122]. В остеобластах паратиреоидный гормон, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α стимулируют секрецию нейтральной коллагеназы [106,145]. Коллагеназа растворяет защитный слой матрикса [19], в результате чего выделяются компоненты матрикса, которые могут служить хемоаттрактантами остеокластов. В стимуляции костной резорбции также участвуют простагландины класса E, продуцируемые клетками остеобластной линии [118]. Влияние простагландинов на резорбцию и формирование кости подтверждается многими исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Так, показано, что ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин) снижают костную резорбцию, например, вызванную некоторыми опухолями [16]. Применение индометацина также блокирует и костное формирование [106]. Свою активность простагландины проявляют через специализированные рецепторы, расположенные на мембранах клеток мишеней. Для простагландинов класса E идентифицировано четыре подкласса таковых рецепторов: EP1, EP2, EP3 и EP4 [93]. Исследователи обнаружили нарушение формирования остеокластов у мышей с дефицитом рецепторов подкласса EP4 [73] и подкласса EP2 [123]. Из факторов, которые стимулируют синтез простагландинов, называют механические стимулы, паратгормон, интерлейкин-1, гормон $1,25(\text{ОН})_2 \text{ Д}_3$ (кальцитриол).

Во время следующего за активацией этапа ремоделирования (**резорбция**) остеокласты растворяют минеральный компонент кости, гидролизуют органический матрикс, формируя туннель в кортикальной или лакуну на поверхности трабекулярной кости. Когда определенное количество кости резорбировано, возрастающая местная концентрация кальция [87] и активация латентных факторов костного матрикса (трансформирующий фактор роста β) [109,114] ведут к подавлению активности остеокластов, а в последующем к апоптозу. К подавлению активности остеокластов также ведет секреция кальцитонина С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение в крови концентрации циркулирующего кальция.

Остеокласты имеют большое количество рецепторов к кальцитонину [97], являющегося прямым ингибитором их формирования и активности. Некоторые из факторов, подавивших резорбтивную активность остеокластов, активируют остеобласты и направляют их в очаг резорбции. Таким свойством обладает трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [23,92], который является одним из преобладающих факторов роста кости [24,45]. Синтезируется ТФР- β остеобластами и остеокластами и накапливается в костном матриксе. Помимо хемотаксического влияния на остеобласты, ТФР- β стимулирует синтез матриксных белков (коллагена типа I, декорина, и остеопонтина). Продукция ТФР- β потенцируется многими факторами (гормоном роста, эстрадиолом, андрогенными стероидами, кальцитриолом), из которых наиболее известен паратиреоидный гормон [21].

Переходный этап, в течение которого формирование кости сопряжено с разрушением, называется фазой **реверсии**. В последнюю фазу цикла (**формирование кости**) завершается дифференцировка предшественников остеобластов, начинается процесс образования нового остеона, путем отложения неминерализованного органического матрикса (остеоид). После определенного интервала (около 30 дней), начинается процесс минерализации остеоида [104]. Фактором, стимулирующим формирование кости, является тот же паратиреоидный гормон [26]. Механизм, по которому паратиреоидный гормон оказывает анаболический эффект и стимулирует костное формирование, детально не изучен. Анаболический эффект паратиреоидного гормона, вероятно, опосредуется через иные клеточные мишени, нежели те, которые опосредуют стимуляцию костной резорбции. Известно, что паратиреоидный гормон увеличивает количество предшественников остеобластов [39], стимулирует продукцию остеобластами инсулиноподобного фактора роста I (ИПФР-1) [144]. Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР) – анаболические полипептиды, структурно и функционально близкие к инсулину, по видимому, являются принципиальными регуляторами костного формирования. ИПФР-1 (соматомедин) синтезируется многими клетками, включая костные и хрящевые [88], но главным образом клетками печени [43], и является медиатором гормона роста в его действии на различные ткани, в том числе и на кость. Основная масса циркулирующих ИПФР связа-

на в плазме с шестью вариантами протеинов (варианты 1-6) [66], в значительной степени регулирующих активность этих факторов. Из несущих белков наиболее распространенным является третий вариант протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ИПФРСР-3), который, к тому же, способен потенцировать активность ИПФР-1. Паратиреоидный гормон осуществляет свое анаболическое действие преимущественно через влияние на ИПФР-1 [20,110] и возможно стимулирует продукцию ИПФРСР-3 [64]. В эксперименте было показано, что паратиреоидный гормон оказывает стимулирующее действие на формирование кости, если назначается в интермиттирующем режиме, малыми дозами. Непрерывное применение этого гормона давало катаболический эффект, стимулируя резорбцию [138]. Эти данные подтверждены и клиническими испытаниями [58]. Паратиреоидный гормон не является единственным фактором, оказывающим двоякое действие, стимулируя резорбцию и формирование кости. Подобные свойства имеют простагландин E_2 , фактор некроза опухоли β [3] и, вероятно, ряд других факторов.

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Ремоделирование костной ткани является очень сложным процессом, контролируемым разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования. Конечный результат представляет собой суммацию действия этих факторов на клетки костной ткани. Нарушение цикла ремоделирования на любом из описанных этапов может привести к той или иной патологии костного формирования. Так, преобладание резорбции кости над формированием приводит к остеопении, а в последующем – к клинически очевидному остеопорозу. И наоборот, преобладание процесса формирования над резорбцией приводит к противоположному состоянию – остеопетрозу, характеризующимся разрастанием костной ткани, (например, аутосомно-рецессивное заболевание новорожденных, обусловленное функциональными дефектами остеокластов). Усиление резорбции и формирования костной ткани наблюдается при болезни Педжета. Нарушение процесса минерализации новообразованного остеоида приводит к остеомалиции, патологии, ведущей к размягчению и деформации костей. С падением функции почки, при прогрессировании нефросклероза, раз-

виваются тяжелые и многосторонние изменения минерального обмена, которые неизбежно приводят к нарушению цикла ремоделирования кости, а со временем – к развитию очевидной костной патологии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНЫХ ОСТЕОДИСТРОФИЙ

Остеодистрофия с высоким обменом в костной ткани

Гистопатологическим вариантом остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани является **фиброзный остейт**. Это заболевание характеризуется всеми признаками активации ремоделирования кости. Обнаруживается увеличение количества остеобластов, остеокластов и, соответственно, увеличение количества ремоделирующих единиц. Активация резорбции ведет к порозности кости и появлению полостей, а активация формирования – к накоплению остеоида, кость при этом теряет нормальную пластинчатую структуру. Объем кортикальной кости уменьшается и замещается в значительной степени трабекулярной костью, с хаотически расположенными балками. При прогрессировании заболевания происходит замещение костномозгового пространства фиброзной тканью. В длинных трубчатых костях усиленная резорбция кортикального слоя уменьшает костную массу, но в трабекулярной кости аккумуляция нерегулярного остеоида может оставить костную массу неизменной [80]. В результате нарушения нормальной пластинчатой костной структуры, дистрофической минерализации, фиброзный остейт может приводить к остеопении и переломам.

В основе патогенеза остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани, лежит вторичный гиперпаратиреоз. Из факторов, которые вовлечены в патогенез вторичного гиперпаратиреоза, выделяют следующие [130,131]:

1. Низкая концентрация кальцитриола.
2. Гипокальцемия.
3. Гиперфосфатемия.
4. Уменьшение количества рецепторов кальцитриола.
5. Резистентность костной ткани к ПТГ.
6. Уменьшение чувствительности кальциевых рецепторов паращитовидных желез.
7. Метаболический ацидоз.

Принципиальными регуляторами функции паращитовидных желез являются кальцитриол (гормон $1,25 (OH)_2D_3$, концентрация фосфора и ионизированного кальция в сыворотке. Глав-

ная функция паратиреоидного гормона (ПТГ) – поддержание постоянной концентрации кальция и фосфора в плазме. Свое назначение этот гормон осуществляет через влияние на костную ткань, почки и тонкий кишечник. Активизируя резорбцию кости, ПТГ мобилизует ионы кальция и фосфора. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, одновременно подавляет реабсорбцию фосфата, а также регулирует канальцевый транспорт магния и бикарбоната. ПТГ стимулирует синтез кальцитриола, активируя 1α -гидроксилазу в проксимальных извитых канальцах. Кальцитриол, в свою очередь, усиливает всасывание кальция в тонкой кишке и, повышая его концентрацию в плазме, опосредованно влияет на секрецию ПТГ. Кальцитриол свое прямое влияние на функцию паращитовидных желез осуществляет на генном уровне, через посредство специализированных рецепторов, подавляя транскрипцию паратиреоидного гормона и, соответственно, его синтез и секрецию [22,129]. Этот эффект кальцитриола используется при назначении активных метаболитов витамина D для профилактики вторичного гиперпаратиреоза и лечения почечных остеодистрофий. При уремии формируется рефрактерность паращитовидных желез к подавляющему действию метаболитов витамина D₃. Происходит это из-за увеличения массы функционирующей ткани, моноклонального роста автономно секретирующих клеток паращитовидных желез [41], уменьшения количества рецепторов к кальцитриолу, в участках узловой трансформации [47]. Кальций и фосфор влияют на синтез ПТГ посттранскриптивно. Паращитовидные железы имеют специализированные кальциевые рецепторы, необычайно чувствительные к колебаниям ионизированного кальция в крови, при уменьшении которого стимулируется выработка паратиреоидного гормона [17]. Уменьшение уровня внеклеточного кальция ведет не только к увеличению секреции ПТГ, но и к усилению транскрипции гена паратиреоидного гормона и пролиферации клеток паращитовидных желез [95]. При уремии отмечается уменьшение чувствительности кальциевых рецепторов паращитовидных желез, в результате чего для подавления их функции требуются большие концентрации кальция [133]. Фосфаты регулируют функцию паращитовидных желез независимо от кальция и кальцитриола, оказывая прямое стимулирующее действие на синтез и секрецию паратиреоидного гормона [7,67]. Об-

наружение того, что понижение концентрации фосфатов в плазме предотвращало гиперплазию паращитовидных желез у крыс с уремией [132], подавляло секрецию паратгормона и увеличивало концентрацию кальцитриола в плазме [77], привело к выводу, что фосфор способен нивелировать все механизмы противодействия вторичному гиперпаратиреозу [14]. Ряд других факторов могут влиять на функцию паращитовидных желез. Так, в одной из последних публикаций доказана роль метаболического ацидоза в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза [91]. Е. Movilli и соавт. обнаружили, что коррекция ацидоза у уремических больных ведет к уменьшению концентрации интактного ПТГ, при отсутствии влияния на концентрации кальция и фосфатов в плазме. В норме активность паращитовидных желез, кальция, фосфаты и кальцитриол являются звеньями одной системы, регулируемой по принципам отрицательной обратной связи. По мере прогрессирования нефросклероза и снижения функции почек в организме развиваются нарушения минерального обмена. Гипокальцемия вызывается нарушением способности почки синтезировать кальцитриол, сцепленное с нарушением способности экскретировать фосфаты. Накопление фосфора в плазме ведет к связыванию кальция и образованию солей, выпадающих в осадок, чем усугубляет гипокальцемию и ведет к кальцификации мягких тканей. Эти аномалии, по механизмам, описанным выше, ведут к стимуляции паращитовидных желез и гиперсекреции паратиреоидного гормона. Более того, несдерживаемая стимуляция паращитовидных желез очень быстро приводит к их гиперплазии [104], что морфологически закрепляет гиперфункцию последних [95] и ведет к утрате пульсобразной, фракционной секреции ПТГ [55]. Нарастающая концентрация ПТГ оказывает все нежелательные эффекты на органы мишени, в особенности на скелет. По-видимому, паратиреоидный гормон является основным виновником измененного ремоделирования костей у уремических больных. В то же время давно описана формирующаяся при почечной недостаточности резистентность костной ткани к влиянию ПТГ [42]. В более поздних работах было подтверждено, что для поддержания количества костных клеток и обмена в костной ткани в пределах нормы, требуются концентрации ПТГ в два – четыре раза выше нормы [116,142]. Механизм формирующейся резистентности остается неясным. Была выдвинута гипотеза, что в основе

этого нарушения лежат изменения в рецепторах паратиреоидного гормона [131], а развитие резистентности кости как таковой является одним из важных компонентов патогенеза вторичного гиперпаратиреоза [14,77,119].

Дефицит кальцитриола является самостоятельным фактором в патогенезе почечных остеодистрофий. Он регулирует транспорт кальция через слизистую оболочку тонкого кишечника, стимулирует костеобразование [10]. Так хорошо известна роль кальцитриола в организации и минерализации костного матрикса, которая демонстрируется его стимуляцией генов, контролирующих синтез остеокластина и остеопонтина [99], секретируемых дифференцированными остеобластами на момент минерализации. Снижение секреции этих матриксных белков при ХПН может повлиять на процесс организации и минерализации матрикса.

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани гистопатологически характеризуются значительным уменьшением количества остеобластов и, соответственно, ремоделирующих единиц, при нормальном или уменьшенном количестве остеокластов. Падение активности ремоделирования, которое в значительной степени отражается этими признаками, подтверждают использованием биопсии кости с применением двойной тетрациклиновой метки. Выделяют два варианта почечной остеодистрофии с низким уровнем обмена: адинамическую болезнь и остеомалицию.

Адинамическая болезнь кости

При адинамической болезни костей падение активности костного формирования сочетается с нормальной скоростью минерализации, что часто ведет к уменьшению толщины остеоида и объема кости. При этом кость сохраняет пластинчатую структуру. Клинически адинамическая болезнь не имеет явных проявлений, но развитие остеопении [126] может предрасполагать больных к переломам, а склонность к гиперкальциемии может увеличивать риск развития кальцифилаксии. Также отмечено, что выживаемость больных с адинамической болезнью гораздо ниже, чем с другими формами почечной остеодистрофии [56].

Несмотря на то что в механизме развития адинамической болезни остается много белых пятен, выявлены и продолжают исследоваться

отдельные звенья патогенеза этой патологии. Принципиальное место в патогенезе занимает относительный гипопаратиреоз - состояние, при котором уровень интактного ПТГ понижен, в пределах нормы, или незначительно повышен [115]. Уже описанный феномен резистентности кости к действию ПТГ при уремии требует для поддержания нормального метаболизма костной ткани уровня ПТГ, значительно превышающие нормальные показатели [116]. Из факторов, способных приводить к гипопаратиреозу, выделяют резекцию паращитовидных желез, активное лечение препаратами кальция и витамина D, лечение ХПН перитонеальным диализом, эффективный контроль гиперфосфатемии, сахарный диабет [128], длительную гипермагниезмию, мужской пол, пожилой возраст больных, недостаточное питание [54], интоксикацию алюминием. Способность витамина D подавлять синтез ПТГ широко используется, как для профилактики, так и для лечения вторичного гиперпаратиреоза при ХПН. В ряде работ показана возможность индукции относительного гипопаратиреоза и адинамической болезни костей при назначении его активных метаболитов [32]. Несмотря на то, что большие эпидемиологические исследования не выделили терапию витамином D среди значимых факторов риска развития адинамической болезни [33,128], ее влияние рекомендуют учитывать, особенно при лечении витамином D₃ больных с нормальным уровнем ПТГ, так как кальцитриол обладает способностью подавлять пролиферацию клеток, ингибируя экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл [52,99]. К тому же активные метаболиты витамина D подавляют рецепторы паратиреоидного гормона на остеобластах, а соответственно, и уменьшают влияние ПТГ на костное ремоделирование [51].

Высокая концентрация кальция сама по себе является одним из основных агентов, подавляющих функцию паращитовидных желез. Среди факторов риска развития адинамической болезни называют хронический прием солей кальция в качестве связывателей фосфатов [108] и лечение ХПН перитонеальным диализом, при котором имеется более значительный переход кальция из растворов в кровь, по сравнению с гемодиализом [29]. К тому же у пациентов с адинамической болезнью обнаруживают более высокие показатели ионизированного кальция, нежели у больных с другими формами почечных остеодистрофий, что объясняют неспособностью кости абсорбировать избытки кальция,

из-за низкой активности остеобластов и подавленного обмена в костной ткани [72].

В одной из работ обнаружена отрицательная зависимость между концентрацией магния в плазме и уровнем интактного паратгормона у больных, получающих лечение перитонеальным диализом. Более того, обнаруженная связь оказалась совершенно независимой от других факторов, способных подавлять функцию паращитовидных желез (кальций, фосфор, кальцитриол), что побудило авторов предположить, что гипермагнемия также играет заметную роль в развитии относительного гипопаратиреоза и патогенезе адинамической болезни [94].

Алюминий обладает способностью подавлять пролиферацию остеобластов [38], и предполагается как один из факторов, способствующих развитию адинамической болезни [126]. Алюминий также может подавлять секрецию ПТГ [90] и индуцировать резистентность к ПТГ и витамину D [85]. Тот факт, что предпринятые в последние десятилетия усилия в профилактике алюминиевой интоксикации не привели к сокращению заболеваемости адинамической болезнью, свидетельствует о том, что алюминий не является принципиальным звеном в патогенезе этого заболевания [57]. Адинамическая болезнь встречается реже с увеличением времени лечения гемодиализом [127]. Возможно, этот феномен связан с восстановлением чувствительности костной ткани к действию ПТГ [33]. Изучается участие других факторов в патогенезе адинамической болезни [59]. Значительное внимание уделяется роли инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) в модуляции костного обмена при почечных остеодистрофиях [63]. Установлено, что при уремии отмечается снижение активности инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), при его относительно сохранной концентрации в плазме [110]. Появление резистентности к ИПФР-1 и понижение активности гормона роста объясняют замедление роста у детей и экспериментальных животных с почечной недостаточностью [12,43,79]. Механизмы резистентности к ИПФР-1 не выяснены. Обнаружено, что уровни различных протеинов, связывающих ИПФР (ИПФРСР), при уремии возрастают, а продукция инсулиноподобных факторов роста наоборот уменьшается [11,138]. Учитывая способность одних связывающих протеинов потенцировать действие ИПФР (ИПФРСР-3 и 5), других подавлять (ИПФРСР-1, 2, 4), предполагается, что при ХПН нарушается баланс в этой системе, приводящий к

уменьшению биодоступности ИПФР-1 и, как результат, к подавлению активности костного формирования [63]. При некоторых состояниях, увеличивающих риск развития адинамической болезни, продемонстрирована роль ИПФР-1 в формировании остеопении. Так, у больных с плохо скорректированным инсулинозависимым сахарным диабетом выявлены низкие уровни ИПФР-1 [40], подавленная функция остеобластов [13]. Также продемонстрирована положительная связь минеральной плотности костей с уровнями компонентов стимулирующей системы инсулиноподобных ростовых факторов (ИПФР-1, ИПФРСР-3 и 5) и отрицательная корреляция с уровнями ингибирующей системы (ИПФРСР-1 и 4) [62]. Пониженная активность ИПФР-1 была обнаружена и у уремических больных с дефицитом питания [11,28]. Значительный интерес представляет работа, исследовавшая влияние диализных мембран на состояние костной ткани у больных с ХПН [44]. А. Ferreira и соавт. обратили внимание на то, что применение целлюлозных мембран ассоциируется с увеличенным обменом в костной ткани, а применение высокопроницаемых синтетических (полиакрилонитриловых) мембран - с низким обменом. Второй находкой этих авторов было прогрессирующее снижение концентраций общего и свободного ИПФР-1 у больных, получающих диализ с полиакрилонитриловыми мембранами, и отсутствие таковых изменений при применении целлюлозных мембран. При этом значительной разницы в уровнях интактного ПТГ в исследуемых группах обнаружить не удалось. Не обнаружено и изменений в уровнях интрелейкина-6 и его циркулирующих рецепторов (sIL-6R), которые секретируются остеобластами и являются активаторами остеокластов [44].

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

Остеомалация – деминерализация костного вещества без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе, сопровождающаяся размягчением костей. При остеомалации неминерализованный матрикс (остеоид) составляет значительную долю объема губчатой кости, в которой обнаруживаются широкие остеоидные швы, покрывающие значительную площадь трабекул. Низкая активность ремоделирования отражается малым количеством или отсутствием остеобластов и остеокластов. Остающиеся остеоциты продолжают продуцировать остеоид, который не минерализуется. Клинически остеомалация проявляется болями

в костях, деформациями и переломами [80]. Из факторов, способных приводить к развитию остеомалации, у больных с ХПН наиболее часто обсуждаются следующие:

- дефицит витамина D и его метаболитов,
- аккумуляция алюминия,
- аккумуляция стронция,
- метаболический ацидоз,
- гипокальцемия и гипофосфатемия.

Остеомалация (рахит у детей) у больных с нормальной функцией почек происходит чаще всего из-за дефицита витамина D, нарушения метаболизма витамина D, резистентности к витамину D, хронической гипофосфатемии, гипокальцемии, врожденной или приобретенной дисфункции остеобластов. У больных с хронической почечной недостаточностью имеется закономерное нарушение метаболизма витамина D и его низкие уровни в сыворотке у таких больных. В настоящее время в патогенезе остеомалации изучают роль двух основных метаболитов витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ [49], низкие концентрации которых могут приводить к нарушению процесса минерализации. При этом 25-гидроксиколекальциферол рассматривается в патогенезе остеомалации как независимый от кальцитриола фактор. Высокая частота остеомалации обнаружена у больных с нефротическим синдромом и нормальной функций почек, у которых гистологические изменения в значительной степени коррелировали низкими уровнями $25(\text{OH})$ витамина D_3 в плазме [86]. Интоксикация металлами играет важную роль в развитии остеомалации у больных с ХПН. В связи с нарушением выделительной функции почек, приемом лекарств, применением загрязненных диализных растворов ряд следовых элементов может накапливаться у таких больных, приводя к нежелательным последствиям [35]. Так, аккумуляция алюминия, которую связывают с загрязнением диализных растворов и применением содержащих алюминий связывателей фосфора, может нарушать процесс минерализации и подавлять функцию остеобластов [119], что, по-видимому, объясняет ассоциацию остеомалации и апластической болезни с этим элементом [8]. Применение чистых растворов и исключение основанных на солях алюминия антацидов, привело к снижению частоты ассоциированных с алюминием поражений костей [127]. Другим виновником называют стронций. Способность этого элемента поражать кости известна давно. Описанная в России еще в XIX

веке урская болезнь представляла собой не что иное, как остеомалацию, обусловленную накоплением стронция в костях у людей, проживающих в районах неблагоприятных по содержанию этого элемента в почве и воде [1,18]. Последнее время стали появляться работы, доказывающие роль стронция в развитии остеомалации у больных с нарушенной функцией почек [96], подтверждаемые лабораторными исследованиями [124]. Стронций способен нарушать биосинтез кальцитриола и конкурировать с кальцием, влияя на его абсорбцию [2,98]. В числе виновников остеомалации указывают на фторсодержащие соли [112,140], железо и ряд других элементов.

Метаболический ацидоз, уменьшая долю тривалентного фосфата, необходимого для процесса минерализации кости [30], а также действуя на функцию костных клеток, может способствовать развитию остеомалации [71, 31]. Кроме ацидоза, на процесс минерализации кости могут влиять и другие состояния, например, гипокальцемия, гипофосфатемия или такая канальцевая патология, как синдром Фанкони [27].

ПОЧЕЧНЫЕ ОСТЕОДИСТРОФИИ И ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз определяют как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Остеопороз является патологией костного ремоделирования и, несмотря на то, что он не рассматривается как один из вариантов почечных остеоидистрофий, больные с хронической почечной недостаточностью также подвержены влиянию факторов, которые приводят к развитию остеопороза у лиц с нормальной функцией почек. Имеется одно основное отличие - действие этих факторов накладывается на тяжелые нарушения минерального обмена, развивающиеся у больных с ХПН [75]. Из факторов риска развития остеопороза выделяют пожилой возраст, женский пол, раннее наступление менопаузы, низкую массу тела, малоподвижный образ жизни, недостаточное потребление солей кальция, лечение глюкокортикоидами, курение, злоупотребление алкоголем [1]. Закономерности изменения костной массы, у лиц с нормальной функцией почек, в зависимости от возраста, пола, основных фаз роста и старения изучены довольно неплохо. В течение жизни выделяют три основных периода, два из которых присущи обоим полам,

а третий описывают только у женщин [100]. В первый период происходит набор пиковой костной массы за счет суммации процессов роста и консолидации. Пиковая костная масса определяется как наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста до момента, когда начинается неизбежная, связанная с возрастом потеря костной ткани, которая и определяется как второй период этого естественного процесса. Он начинается в возрасте около 40 лет для кортикальной кости и на 5 – 10 лет раньше для трабекулярной. Продолжается этот период до глубокого старения. Только у женщин выделяют третью фазу ускоренной потери кости, связанную с постменопаузальным дефицитом эстрогенов, которая насаивается на медленную потерю, обусловленную возрастом, и ведет к более выраженной утрате трабекулярной кости, по сравнению с изменениями кортикальной. Медленную и ускоренную фазы потери костной ткани связывают с двумя различными аномалиями ремоделирования. При медленной, связанной с возрастом фазе, остеокласты, разрушая кость, конструируют резорбционные полости обычной глубины, но остеобласты никогда не заполняют их полностью. В результате со временем, это ведет к истончению трабекул при сохранении их целостности и сцепленности. При ускоренной постменопаузальной фазе потеря кости ассоциируется с активизацией ремоделирования и, соответственно, обмена костной ткани. Наблюдается увеличение количества остеокластов и остеобластов. Остеокласты продуцируют резорбционные полости увеличенной глубины, что ведет к перфорации трабекул, нарушению их сцепленности и, соответственно, к нарушению микроархитектоники кости.

Основной проблемой, с которой ассоциируют остеопороз, являются переломы костей, ведущие к инвалидизации больных и увеличению смертности. Попытки выделить основной критерий, определяющий устойчивость кости к переломам, привели исследователей к выводу, что таковым является костная масса [61, 142], а лучшим, неинвазивным способом ее оценки – исследование минеральной плотности кости методом костной денситометрии [64].

При всех формах почечных остеодистрофий отмечается увеличение риска переломов костей [101]. По сравнению с общей популяцией риск перелома шейки бедра при уремии возрастает в три – четыре раза [53, 123]. Несмотря на то что у пациентов с ХПН спонтанные переломы мо-

гут провоцироваться локальными повреждениями (например, бурая опухоль – остеокластома при фиброзном остеите или кистозная трансформация кости при амилоидозе), большинство переломов у больных с метаболическими поражениями костей, включая почечные остеодистрофии, видимо, происходит из-за генерализованной потери минерализованной костной массы [101, 102]. Выявление факторов, определяющих минеральную плотность костей у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию гемодиализом, перитонеальным диализом или после пересадки почки, определило одно из направлений проспективных исследований почечных остеодистрофий. Универсальным фактором, который логически должен оказать дополнительное влияние на изменение массы кости у больных с ХПН, является естественное старение [60]. Так при старении наблюдается уменьшение количества стволовых клеток, предшественников остеобластов. Нарушение дифференциации остеобластов имеет место и при адинамической болезни, из-за относительного дефицита ПТГ. Как для старения, так и для ХПН характерно развитие вторичного гиперпаратиреоза. Гиперсекреция ПТГ, в свою очередь, ведет к усилению резорбции. Несмотря на то что оценить влияние сенильных изменений на костную массу у больных с ХПН сложно, так как немногие из них доживают до преклонного возраста, в ряде исследований обнаружена отрицательная корреляция между показателями минеральной плотности кости и возрастом больных женского пола [9, 48]. В работах, не обнаруживших зависимости между возрастом и минеральной плотностью кости, средний возраст больных не превышал 50 лет. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью отмечается снижение концентрации половых гормонов, что может приводить к ановуляции и аменорее у женщин и к импотенции, олигоспермии у мужчин. Вторичный гипогонадизм способен провоцировать развитие остеопении у этих больных [74]. Дефицит эстрогенов, как показано в одном из исследований, увеличивает чувствительность костной ткани к ПТГ [70], что, видимо, обуславливает относительно низкую частоту встречаемости адинамической болезни у женщин постменопаузального возраста, по сравнению с мужчинами [33]. Также опубликованы данные, показывающие, что женщины с ХПН опережают мужчин в потере костной массы [46, 78]. Ис-

следование костной массы больных, перенесших трансплантацию почек, обнаружило у лиц женского пола положительную зависимость между уровнем эстрогенов и показателями минеральной плотности костей, при этом у мужчин подобной зависимости от уровня тестостерона выявить не удалось [34]. Конституциональным признаком, положительно влияющим на костную массу в общей популяции, является вес тела [37]. Объясняют это явление адаптацией скелета к повышенной нагрузке и усиленным периферическим превращением в жировой ткани андрогенов надпочечников в эстрогены. Подобная зависимость костной массы от веса тела выявлена и у диализных больных [46, 134]. Из других факторов, влияющих на минеральную плотность костей у больных с ХПН, называют физическую активность. Так, малоподвижный образ жизни или прикованность к постели может провоцировать потерю костной массы, а увеличение физической нагрузки приводит к умеренному ее увеличению [25]. В исследовании, выполненном на диализных больных, выявлена положительная корреляция между силой отдельных мышц и минеральной плотностью соответствующих этим мышцам костей [133]. Видится закономерным обнаружение отрицательной корреляции между дневной дозой преднизолона, персистирующем гиперпаратиреозом и плотностью костей у больных после трансплантации почек [68]. Основными детерминантами костной массы в общей популяции являются генетические факторы и влияние внешней среды. Близнецовые исследования показали, что до 80% вариабельности костной массы генетически детерминировано [111]. Обнаружена корреляция между показателями костной плотности у матерей и их дочерей [83]. Рецепторы витамина D, регулирующие метаболизм кальция, дифференциацию костных клеток, рассматриваются основным контролируемым генетически признаком, ответственным за наследственное детерминирование плотности кости у близнецов, пре- и постменопаузальных женщин. Было подсчитано, что до 75% генетического влияния на минеральную плотность кости объясняется полиморфизмом в 3'-нетранслируемых регионах гена рецепторов витамина D [89]. Между тем исследование, выполненное на диализных больных, не идентифицировало полиморфизм рецепторов витамина D как детерминанту, определяющую костную массу [6]. Возможно, что множество факторов, влияющих на состояние костной ткани у диализных

больных, нивелируют значение генотипа. Однако исследования этой проблемы, надо надеяться, еще не закончены и вскоре могут быть получены новые данные.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. - М.: "СТИН", 1997. - 429 с.
2. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство. - СПб.: Сотис, 2000. - 288с.
3. Родан Г.А., Родан С.Б. Локальные и системные факторы, которые регулируют функцию костных клеток // Остеопороз. Пер. с англ./Ред. Б.Л. Риггз, Л.Дж. Мелтон III. - М.: СПб.: ЗАО "Издательство БИНОМ", "Невский диалект", 2000. - С.32-43.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. - М.: Издатель Мокеев - 2000-196 с.
5. Aarden E.M., Burger E.H., Nijweide P.J. Function of osteocytes in bone // J. Cell Biochem. - 1994. - Vol. 55 - P.287-299.
6. Almaden Y., Canalejo A., Hernandez A. et al. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro // J. Bone Miner. Res. - 1996. - Vol. 11 - P. 970-976.
7. Address D.L., Maloney N.A., Coburn J.W. et al. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1985. - Vol. 65 - P. 11-16.
8. Asaka M., Iida H., Entani C. et al. Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on hemodialysis // Clin. Nephrol. - 1992. - Vol. 38. - P. 149-153.
9. Beresford J.N., Gallagher J.A., Poser J.W., Russel R.G.G. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro: effects of 1,25(OH)2D3, parathyroid hormone, and glucocorticoids // Metab. Bone Dis. Relat. Res. - 1984. - Vol. 60. - P. 615-617.
10. Blum W.F. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs // Acta Paediatr. Scand. - 1991. - Vol. 379 (Suppl. 1) - P. 24-32.
11. Blum W.F., Rankle M., Kietzmann K. et al. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uremia // Paediatr. Nephrol. - 1991. - Vol. 5. - P. 539-544.
12. Bouillon R., Bex M., Van Herck et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function and dysfunction in diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1995. - Vol. 80. - P. 1194-1202.
13. Bover J., Jara A., Trinidad P. et al. The calcemic response to PTH in the rat: Effect of elevated PTH levels and uraemia // Kidney Int. - 1994. - Vol. 46. - P. 310-317.
14. Bover J., Rodriguez M., Trinidad P. et al. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat // Kidney Int. - 1994. - Vol. 45. - P. 953-961.
15. Brenner D.E., Harvey H.A., Lipton A. et al. A study of prostaglandin E, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy // Cancer. - 1982. - Vol. 49. - P. 556-561.
16. Brown E.M., Pollak M., Seidman J.G. et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors // New Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 234-240.
17. Cabrera W.E., Schrooten I., De Broe M.E., D'Haese P.C. Strontium and bone // J. Bone Miner. Res. - 1999. - Vol. 14. - P. 661-668.
18. Cambers T.J., Darby J.A., Fuller K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoblastic resorption // Cell Tissue Res. - 1985. - Vol. 241. - P. 671-675.
19. Canalis E., Centrella M., Burch W., McCarthy T. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures // J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 83. - P. 60-65.
20. Canalis E., Pash J. Skeletal growth factors // Crit. Rev. Eur. Gene Exp. - 1993. - Vol. 3. - P. 155-166.

21. Cantley L.K., Russell J., Lettieri D., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppress parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture // *Endocrinology*. - 1989. - Vol. 117. - P. 2114-2119.
22. Centrella M., McCarthy T.L., Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone // *J. Biol. Chem.* - 1987. - Vol. 262. - P. 2869-2874.
23. Centrella M., McCarthy T., Canalis E. Current concepts review: Transforming growth factor and remodeling of bone // *J. Bone Joint Surg.* - 1991. - Vol. 73A. - P. 1418-1428.
24. Chestnut C.H. Bone mass and exercise // *Am. J. Med.* - 1993. - Vol. 95, Suppl. 5A. - P. 34-36.
25. Chevalley T., Rizzoli R. Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone // *Presse Med.* - 1999. - Vol. 28, № 10. - P. 547-553.
26. Clarke B.L., Wynne A.G., Fitzpatrick L.A. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features // *Clin. Endocrinol.* - 1995. - Vol. 43. - P. 479-490.
27. Clemmons D.R., Van Wyk J.J. Factors controlling blood concentration of somatomedin-C // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1984. - Vol. 13. - P. 113-143.
28. Coburn J.W. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43, Suppl. 1. - P. S92-S100.
29. Cochran M., Nordin B.E.C. Role of acidosis in renal osteomalacia // *Brit. Med. J.* - 1969. - Vol. 11. - P. 276-279.
30. Coen G., Manni M., Addari O. et al. Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment // *Miner. Electrolyte Metab.* - 1995. - Vol. 21. - P. 375-382.
31. Cohen-Solal M.E., Sebert J.L., Boudailliez B. et al. Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialysed uremic patients: a new type of osteopathy due to overtreatment? // *Bone*. - 1992. - Vol. 13. - P. 1-5.
32. Couttenye M.M., D'Haese P.C., Deng J.T. et al. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1997. - Vol. 12. - P. 2144-2150.
33. Cueto-Manzano A.M., Freemont A.J., Adams J.E. et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1245-1250.
34. D'Haese P.C., De Broe M.E. Adequacy of dialysis fluid // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 92-97.
35. D'Haese P.C., Schrooten I., Goodman W.G. Increased strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 57. - P. 1107-1114.
36. Dawson-Hughes B., Shipp C., Sadowski L. et al. Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* - 1987. - Vol. 40. - P. 310-314.
37. De Vernejoul M.C., Belenguer R., Halkidou H. Histomorphometric evidence of deleterious effect of aluminium on osteoblasts // *Bone*. - 1985. - Vol. 6. - P. 15-20.
38. Dempster D.W., Cosman F., Nieves J. et al. Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. In: Christiansen C., Riis B., eds. *Proceedings of the 4th International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference*. Aalborg, Denmark: Handelstrykkeriet Aalborg Aps. - 1993. - P. 144-145.
39. Dills D.G., Allen C., Palta M. et al. Insulin-like growth factor-1 is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1995. - Vol. 80. - P. 2139-2143.
40. Druke T.B. Nephrology forum. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1995. - Vol. 48. - P. 259-272.
41. Evanson J.M. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcaemic states // *Clin. Sci.* - 1966. - Vol. 31. - P. 63-75.
42. Feld S., Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system and the kidney // *Endocrine Rev.* - 1996. - Vol. 17. - P. 423-480.
43. Filvaroff E., Erlebacher A., Ye J. et al. Inhibition of TGF-beta receptor signalling in osteoblasts leads to decreased bone remodelling and increased trabecular bone mass // *Development* - 1999. - Vol. 126, №19. - P. 4267-4279.
44. Folders A.J., Arnon E., Propovtzer M.M. Reduced speed of sound in tibial bone in chronic haemodialysis patients: association with serum PTH level // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 1318-1321.
45. Folders A.J., Arnon E., Propovtzer M.M. Reduced speed of sound in tibial bone in chronic haemodialysis patients: association with serum PTH level // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 1318-1321.
46. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y. et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 92. - P. 1436-1442.
47. Gabay C., Ruedin P., Slosman D. et al. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure // *Am. J. Nephrol.* - 1993. - Vol. 13. - P. 115-123.
48. Ghazali A., Fardellone P., Pruna A. et al. Is low plasma 25(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 55. - P. 2169-2177.
49. Girasole G., Passeri G., Jilka R.L., Manolagas S.C. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development // *J. Clin. Invest.* - 1994. - Vol. 93. - P. 1516-1524.
50. Gonzalez E., Martin K. Coordinate regulation of PTH/PTHrP receptors by PTH and calcitriol in UMR 106-01 osteoblast-like cells // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 50. - P. 63-70.
51. Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T. et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 46. - P. 1160-1166.
52. Gupta A., Kallenbach L.R., Divine G.W. Increased risk of hip fractures in U.S. Medicare end-stage renal disease patients // *J. Bone. Miner. Res.* - 1997. - Vol. 12, Suppl 1. - P. 274.
53. Heaf J.G., Lokkegaard H. Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age // *J. Nephrol.* - 1998. - Vol. 11. - P. 203-210.
54. Heidbreder E., Noujoks, Brosa U., Schramm L. The calcium-parathyroid hormone regulation in chronic renal failure investigation of dynamic secretion pattern // *Horm. Metab. Res.* - 1997. - Vol. 29. - P. 70-75.
55. Hercz G., Sherrard D.J., Chan W., Pei Y. Aplastic osteodystrophy: follow-up after 5 years // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1994. - Vol. 5. - P. 851 (abstract).
56. Hercz G., Pei Y., Greenwood C. et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium; the role of 'suppressed' parathyroid function // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 44. - P. 860-866.
57. Hodsman A.B., Farber L.J., Ostbye T. et al. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilising cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 91. - P. 1138-1148.
58. Hory B., Druke T. The parathyroid-bone axis in uraemia: new insights into old questions // *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* - 1997. - Vol. 6. - P. 40-48.
59. Hruska K.A. New insights related to ageing and renal osteodystrophy // *Geriatr Nephrol. Urol.* - 1999. - Vol. 9, Issue 1. - P. 49-56.
60. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women // *Ann. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 111. - P. 355-361.
61. Jehle P.M., Jehle D., Pfeifer T. et al. Verminderte Knochenichte bei Typ-1 Diabetes nicht jedoch bei Typ-2 Diabetes: Beziehung zu IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, Proinsulin, und biochemischen Marken des Knochenstoffwechsels // *Osteologie Forum* - 1996. - Bd. 2. - S. 102-112.
62. Jehle P.M., Ostertag A., Schulten K. et al. Knochenstoffwechsel bei renaler Osteopathie: Beziehung von insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und IGF-Bindungsproteinen zu biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels, zur Knochenhistologie und Kortikalisdicke // *Osteologie Forum* - 1996. - Bd. 2. - S. 161-202.
63. Johanson A.G., Baylink D.J., Ekenstam E. et al. Circulating

- levels of insulin-like growth factor-I and II and IGF-binding protein-3 in inflammation and after parathyroid hormone infusion // *Bone Miner.* - 1994. - Vol. 24. - P. 25-31.
64. Johnston C.C., Jr., Slemenda C.W., Melton L.J. III. Clinical use of bone densitometry // *New Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 324. - P. 1105-1109.
65. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocr. Rev.* - 1995. - Vol. 16. - P. 3-34.
66. Kilav R., Silver J., Nahen-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 327-333.
67. Kokato Y., Takahara S., Ichmaru N. et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation // *Transpl. Int.* - 2000. - Vol. 13, Suppl. 10. - P. 431-435.
68. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis // *Nature.* - 1999. - Vol. 397. - P. 315-323.
69. Kotowicz M.A., Klee C.G., Kao P.C. et al. Relationship between serum intact parathyroid concentrations and bone remodelling in type 1 osteoporosis: evidence that skeletal sensitivity is increased // *Osteoporosis Int.* - 1990. - Vol. 1. - P. 14-22.
70. Krieger N.S., Sessler N.E., Bushinsky D.A. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro // *Am. J. Physiol.* - 1992. - Vol. 262. - P. 442-447.
71. Kurz P., Monier-Fugere M.-C., Bognar B. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 46. - P. 855-861.
72. Li X. Knockout of the murine prostaglandin EP2 receptor impairs osteoclastogenesis in vitro // *Endocrinology.* - 2000. - Vol. 141. - P. 2054-2061.
73. Lindberg J. The effect of hypogonadism and kidney failure on renal osteodystrophy // *Contemp. Dialysis Nephrol.* - 1994. - Vol. 15. - P. 22-33.
74. Lindberg J.S., Moe S.M. Osteoporosis in end-state renal disease // *Semin. Nephrol.* - 1999. - Vol. 19, №2. - P. 115-122.
75. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 25. - P. 663-679.
76. Llach F., Massry S., Singer F. et al. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1973. - Vol. 41. - P. 339-345.
77. Luisetto G., Bertoli M. Sexual influence on bone metabolism in uremic patients on regular dialytic treatment // *Nephron* - 1994. - Vol. 67. - P. 155-157.
78. Mak R.H.K., Pak Y.K. End-organ resistance to growth hormone and IGF-1 in epiphyseal chondrocytes of rats with chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 50. - P. 400-406.
79. 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.
80. Malluche H.H., Faugere M.C. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the Nephrologist // *Kidney Int.* - 1990. - Vol. 38. - P. 193-211.
81. Masi L., Brandi M.L. Physiopathological basis of bone turnover // *Quart. J. Nucl. Med.* - 2001. - Vol. 45, №1. - P. 2-6.
82. McSheehy P.M.J., Chambers T.J. Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release factor that stimulates osteoclastic bone resorption // *Endocrinology.* - 1986. - Vol. 119. - P. 1654-1659.
83. Merke J., Lucas P.A., Szabo A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors and end organ response in experimental aluminium intoxication // *Kidney Int.* - 1987. - Vol. 32. - P. 204-211.
84. Mittal S.K., Dash S.C., Tiwari S.C. et al. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 55. - P. 1912-1919.
85. Miyauchi A., Hruska K., Greenfield E.M. et al. Osteoclast cytosolic calcium, regulated by voltage-gated calcium channels and extracellular calcium, controls podosome assembly and bone resorption // *J. Cell Biol.* - 1990. - Vol. 11. - P. 2543-2552.
86. Mohan S., Baylink D.J. Bone growth factors // *Clin. Orthop.* - 1991. - Vol. 263. - P. 30-48.
87. Morrissey J., Slatopolsky E. Effect of aluminium on parathyroid hormone secretion // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 29. - P. 41-44.
88. Movilli E., Zani R., Carli O. et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study // *Nephron* - 2001. - Vol. 87, №3. - P. 257-262.
89. Mundy G., Boyce B., Hughes D. et al. The effect of cytokines and growth factors on osteoblastic cell // *Bone.* - 1995. - Vol. 17. - P. S71-S75.
90. Narumiya S., Fitzgerald G. A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoïd receptor function // *J. Clin. Invest.* - 2001. - Vol. 108, № 1. - P. 25-30.
91. Navarro J.F., Mora C., Macia M., Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* - 2000. - Vol. 19, №5. - P. 455-461.
92. Naveh-Many T., Rahamimov R., Livni N., Silver J. Parathyroid proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, vitamin D // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 1786-1793.
93. Naveh-Many T., Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat // *J. Clin. Invest.* - 1990. - Vol. 86. - P. 1313-1319.
94. Nicholson G.C., Moseley J.M., Sexton P.M. et al. Abundant calcitonin receptors in isolated osteoclasts // *J. Clin. Invest.* - 1986. - Vol. 78. - P. 355-360.
95. Omdahl J.L., Deluca H.F. Strontium induced rickets: Metabolic basis // *Science.* - 1971. - Vol. 174. - P. 949-950.
96. Owen T.A., Aronow M.A., Barone L.M. et al. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures // *Endocrinology.* - 1991. - Vol. 128. - P. 1496-1506.
97. Owen T.A. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system // *Bone and mineral research* / Ed. W.A. Peck. - Amsterdam: Elsevier, 1985. - P. 1-25.
98. Parfitt A.M. Bone remodelling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures // *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management* / Ed. B.L. Riggs, L.J. Melton III. - New York: Raven Press, 1988. - P. 45-93.
99. Parfitt A.M., Duncan H. Metabolic bone disease affecting the spine // *The Spine.* 2nd ed / Ed. R. Rothman, F. Simeone. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1982. - P. 775-905.
100. Parfitt A.M.: Osteomalacia and related disorders // *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 3rd ed. // Ed. L.V. Avioli, S.M. Krane. - Philadelphia: W.B. Saunders. - 1997. - P. 327-386.
101. Parfitt A.M. Bone-forming cells in clinical conditions // *Bone.* Vol. 1: The osteoblast and osteocyte / Ed.: B.K. Hall, N.J. Caldwell. - Telford Press, 1990. - P. 351-429.
102. Parfitt A.M. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 52. - P. 3-9.
103. Partridge N.C., Jeffrey J.J., Ehlich L.S. et al. Hormonal regulation of the production of collagenase and a collagenase inhibitor activity by rat osteogenic sarcoma cells // *Endocrinology.* - 1987. - Vol. 120. - P. 1956-1962.
104. Pead M.J., Lanyon L.E. Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation in vivo // *Calcif. Tissue Int.* - 1989. - Vol. 45. - P. 34-40.
105. Pei Y., Hercz G., Greenwood C. et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - Vol. 10. - P. 149-156.
106. Pfeilschifter J., Seyedin S.M., Mundy G.R. Transforming growth factor β inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures // *J. Clin. Invest.* - 1988. - Vol. 82. - P. 680-685.
107. Pfeilschifter J., Laukhuf F., Muller-Beckmann B. et al. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor I and transforming growth factor β in rat bone. // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 767-774.

108. Phillips L.S., Kopple J.D. Circulating somatomedin activity and sulfate levels in adults with normal and impaired kidney function // *Metabolism*. - 1981. - Vol. 30. - P. 1091-1095.
109. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L. et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study // *J. Clin. Invest.* - 1987. - Vol. 80. - P. 706-710.
110. Porcar C., Bronsoms J., Lopez-Bonet E. et al. Fluorosis, osteomalacia and pseudohyperparathyroidism in a patient with renal failure // *Nephron*. - 1998. - Vol. 79. - P. 234-235.
111. Postlethwaite A., Sever J. Identification of a chemotactic epitope in human transforming growth factor β spanning amino acid residues 368-374 // *J. Cell Physiol.* - 1995. - Vol. 164. - P. 587-592.
112. Quanle Q., Monier-Fauchere M., Gene Z., Malluche H. Predictive value of serum parathyroid levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 26. - P. 622-631.
113. Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid mediated osseous abnormalities in uraemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1992. - Vol. 75. - P. 145-150.
114. Rodan G.A., Martin T.J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis // *Calcif. Tissue Int.* - 1981. - Vol. 33. - P. 349-351.
115. Rodan S.B., Rodan G.A., Simmons H.A. et al. Bone resorptive factor produced by osteosarcoma cells with osteoblastic features is PGE2 // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* - 1981. - Vol. 102. - P. 1358-1365.
116. Rodriguez M., Martin-Malo A., Martinez M.E. et al. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol // *Kidney Int.* - 1991. - Vol. 40. - P. 1055-1062.
117. Rodriguez M., Felsenfeld A.J., Llach F. Aluminum administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization // *J. Bone Miner. Res.* - 1990. - Vol. 5. - P. 59-67.
118. Roodman G.D. Cell biology of the osteoclast // *Exp. Hematol.* - 1999. - Vol. 27, №8. - P. 1229-1241.
119. Sakagami Y., Girasole G., Yu X. P. et al. Stimulation of interleukin-6 production by either calcitonin gene-related peptide or parathyroid hormone in two phenotypically distinct bone marrow-derived murine stromal cell lines // *J. Bone Miner. Res.* - 1993. - Vol. 8. - P. 811-816.
120. Sakuma Y. et al. Crucial involvement of the EP4 subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines in lipopolysaccharide // *J. Bone Miner. Res.* - 2000. - Vol. 15. - P. 218-227.
121. Schaab P.C., Murphy G., Tzamaloukas A.H. et al. Femoral neck fractures in patients receiving long-term dialysis // *Clin. Orthop.* - 1990. - Vol. 260. - P. 224-231.
122. Schrooten I., Cabrera W., Dauwe S. et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats // *Kidney Int.* - 1998. - Vol. 54. - P. 448-456.
123. Schulz W., Deuber, Schulten K. et al. Low-turnover-Osteopathie (Osteopenie) bei Patienten mit chronischer Hamodialysae // *Nieren- Hochdruckkrankh.* - 1995. - Bd. 24. - S. 368-372.
124. Sherrard D.J., Andress D.L. Aluminium related osteodystrophy // *Adv. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 34. - P. 307-323.
125. Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y. et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43. - P. 436-442.
126. Silver J., Moallem E., Kilav R. et al. Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25 - dihydroxyvitamin D // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13, Suppl. 1. - P. 34-39.
127. Silver J., Naveh-Manly T., Mayer H. et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat // *J. Clin. Invest.* - 1986. - Vol. 78. - P. 1296-1301.
128. Slatopolsky E., Delmez J.A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* - 1994. - Vol. 23. - P. 229-236.
129. Slatopolsky E., Finch J., Densa M., Ritter C. et al. Phosphate restriction prevents parathyroid cell growth in uremic rats. High phosphate directly stimulates PTH secretion in vitro // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 2534-2540.
130. Slatopolsky E., Lopez-Hilker S., Delmez J. et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1990. - Vol. 29. - P. 41-47.
131. Spindler A., Paz S., Berman A. et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1997. - Vol. 12. - P. 128-132.
132. Stein M.S., Packham D.K., Ebeling P.R. et al. Prevalence and risk factor for osteopenia in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* - 1996. - Vol. 28. - P. 515-522.
133. Suda T., Takahashi N., Martin T.J. Modulation of osteoclast differentiation // *Endocr. Rev.* - 1992. - Vol. 13. - P. 66-80.
134. Takahashi N., Akatsu T., Udagawa N. et al. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation // *Endocrinology* - 1988. - Vol. 123. - P. 2600-2602.
135. Tam C.S., Heersche J.N.M., Murray T.M., Parson J.A. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration // *Endocrinology*. - 1982. - Vol. 110. - P. 505-512.
136. Tonshoff B., Eden S., Weiser E. et al. Reduced hepatic hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 45. - P. 1085-1092.
137. Tran Van P., Vignery A., Baron R. Cellular kinetics of the bone remodelling sequence in the rat // *Anat. Rec.* - 1982. - Vol. 202. - P. 441-451.
138. Turner C., Owan I., Brizendine E. et al. High fluoride intakes cause osteomalacia and diminish bone strength in rat with renal deficiency // *Bone*. - 1996. - Vol. 9. - P. 595-601.
139. Wang M., Hercz G., Sherrard D.J. et al. Relationship between intact 1D84 parathyroid hormone and bone parameters in dialysis patients without aluminium toxicity // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 26. - P. 836-844.
140. Wasnich R.D., Ross P.D., Heilbrun L.K., Vogel J.M. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1985. - Vol. 153. - P. 745-751.
141. Watson P., Lazowski D., Han V. et al. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats // *Bone*. - 1995. - Vol. 16. - P. 357-365.
142. Wu H., Liu X., Byrne M. et al. Collagenases are critical for skeletal and soft connective tissue remodeling: abnormalities in mice that express, in the germline, an engineered mutation in the Colla1 gene that encodes collagenase-resistance // *J. Bone Miner. Res.* - 1994. - Vol. 9, Suppl. 1. - P. 141 (Abstract).

Поступила в редакцию 15.03.2002 г.