

© М.М.Волков, В.А.Добронравов, В.И.Ларионова, П.В.Глазков, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:611.73

М.М. Волков, В.А. Добронравов, В.И. Ларионова, П.В. Глазков

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ СКЕЛЕТА У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

M.M. Volkov, V.A. Dobronravov, V.I. Larionova, P.V. Glazkov

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DECREASED MINERAL DENSITY OF BONES OF DIFFERENT PARTS OF THE SKELETON IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить факторы, связанные с развитием остеопении и остеопороза разных отделов скелета у пациентов на хроническом гемодиализе (ГД), помимо показателей фосфорно-кальциевого обмена. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) 3 отделов скелета с оценкой минеральной плотности костей (МПК) по Z-критерию выполнена у 58 больных (м/ж – 29/29, средний возраст 49,8±13,3 ($\bar{X} \pm SD$) лет, получающих хронический бикарбонатный гемодиализ в среднем 74,3±70,1 мес. У 30 пациентов изучен генетический полиморфизм рецептора витамина D₃. Оценивали длительность менопаузы у женщин, наличие вирусного гепатита В и С, интенсивность курения, злоупотребление алкоголем, физическую активность, терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками (ЦС), наличие трансплантаций почек в анамнезе. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На МПК поясничных позвонков влияет генетический полиморфизм рецептора витамина D₃ TAQI: при генотипе tt МПК была выше по сравнению с Tt и TT ($F=3,39$, $p_{\text{anova}}=0,049$). Также определялась прямая связь МПК с количеством лейкоцитов крови ($R_s=0,33$; $p=0,015$). МПК проксимального отдела бедра была выше у пациентов с большей массой тела ($R_s=0,57$; $p<0,001$), большим числом лейкоцитов крови ($R_s=0,35$; $p=0,012$). МПК предплечья зависело от множества факторов. Выявлена обратная связь с длительностью ГД ($R_s=-0,49$; $p<0,001$), длительностью терапии ГКС ($R_s=-0,34$; $p=0,028$), и ЦС ($R_s=-0,54$; $p<0,001$), аллотрансплантациями почек в анамнезе ($R_s=-0,41$; $p=0,002$), наличием вирусного гепатита В, С или их сочетанием ($R_s=-0,35$; $p=0,009$), высоким уровнем АЛТ крови ($R_s=-0,39$; $p=0,004$) и позитивная: с уровнем холестерина ($R_s=0,45$; $p<0,001$) и альбумина крови ($R_s=0,37$; $p=0,012$). С длительностью ГД были связаны количество лейкоцитов крови ($R_s=-0,30$; $p<0,001$), наличие вирусного гепатита ($R_s=0,54$; $p<0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлена связь МПК позвонков с генетическим полиморфизмом рецептора витамина D₃. МПК предплечья коррелирует с большим числом факторов: длительностью лечения гемодиализом, проводимой терапией ГКС и ЦС, наличием трансплантаций почки в анамнезе, некоторыми лабораторными показателями нутриционного статуса.

Ключевые слова: гемодиализ, почечные остеодистрофии, минеральная плотность костей, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, гиперпаратиреоз, генетический полиморфизм рецептора витамина D₃.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine factors associated with the development of osteopenia and osteoporosis of different parts of the skeleton in chronic hemodialysis patients besides the indices of phosphoro-calcium metabolism. **PATIENTS AND METHODS.** Dual X-ray absorptiometry of 3 parts of the skeleton with the estimation of the bone mineral density (BMD) by Z-criterion was fulfilled in 58 patients (m/w – 29/29, mean age 49.8±13.3 years ($\bar{X} \pm SD$) treated by chronic bicarbonate hemodialysis (HD) on average for 74.3±70.1 months. Genetic polymorphism of the vitamin D₃ receptor was studied in 30 patients. Under estimation there were the duration of menopause in women, the presence of viral hepatitis B and C, intensity of smoking, alcohol abuse, physical activity, therapy with glucocorticosteroids (GCS) and cytostatics (CS), history of transplantation of the kidneys. **RESULTS.** BMD of the lumbar vertebra is influenced by genetic polymorphism of the vitamin D₃ receptor TAQI: in tt genotype BMD was higher as compared with Tt and TT ($F=3.39$, $p_{\text{anova}}=0.049$). In addition, a direct correlation between BMD and the number of blood leukocytes ($R_s=0.33$; $p=0.015$) was also determined. BMD of the proximal part of the femur was higher in patients with greater body mass ($R_s=0.57$; $p<0.001$), greater number of leukocytes ($R_s=0.35$; $p=0.012$). BMD of the forearm was dependent on many factors. The negative feedback was found with the duration of HD ($R_s=-0.49$; $p<0.001$), duration of GCS therapy ($R_s=-0.34$; $p=0.028$), and CS therapy ($R_s=-0.54$; $p<0.001$), allotransplantations of the kidneys in anamnesis ($R_s=0.41$; $p=0.002$), the presence of viral hepatitis B and C or their combination ($R_s=-0.35$; $p=0.009$), high level of blood ALT ($R_s=-0.39$; $p=0.004$) and positive: with the cholesterol level ($R_s=0.45$; $p<0.001$) and blood albumin ($R_s=0.37$; $p<0.012$). The number of blood leukocytes and the presence of viral hepatitis ($R_s=0.54$; $p<0.001$) were associated with the duration of HD. **CONCLUSION.** A relationship was revealed between BMD of the vertebra and the genetic polymorphism of the vitamin D₃ receptor. BMD of the forearm correlated with a great number of factors: duration of hemodialysis treatment, GCS and CS therapy, the presence of allotransplantations of the kidneys in anamnesis, certain laboratory indices of the nutritional status.

Key words: hemodialysis, renal osteodystrophies, mineral density of bones, dual X-ray absorptiometry, hyperparathyroidism, genetic polymorphism of the vitamin D₃ receptor.

ВВЕДЕНИЕ

У всех больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), имеется тот или иной вариант почечной остеодистрофии: фиброзный остеоит, легкая гиперпаратиреоидная болезнь костей, смешанная уремическая остеодистрофия, адинамическая болезнь костей, остеомалация [1]. Любая из этих форм может проявляться снижением минеральной плотности костей (МПК). Низкая МПК ассоциируется со снижением выживаемости [2,3], сердечно-сосудистой кальцификацией [4–7], переломами костей [8]. У гемодиализных пациентов на МПК может влиять множество факторов. Кроме показателей фосфорно-кальциевого обмена имеются неполные и противоречивые сведения о влиянии других факторов – генетического полиморфизма рецепторов витамина D [9–16], воспаления [17], состояния питания [3, 17], наличия трансплантаций почки в анамнезе [18–20] длительности менопаузы у женщин [21] и других.

Поэтому **целью** данной работы является определение факторов, связанных с развитием остеопении и остеопороза разных отделов скелета, помимо показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на хроническом гемодиализе (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 58 больных, получающих хронический бикарбонатный ГД в течение $74,3 \pm 70,1$ мес. Средний возраст пациентов составлял $49,8 \pm 13,3$ лет, мужчин и женщин было по 29 человек. Больные хроническим гломеруло-нефритом составляли 63,8%. Хронические вирусные гепатиты В, С или их сочетание были диагностированы у 39,7% пациентов. Терапия ГКС проводилась в анамнезе у 22,7%, ЦС – у 16,0% пациентов. Аллотрансплантации почки были выпол-

нены только у 8,8% наблюдаемых пациентов. Основные показатели пациентов представлены в табл.1.

У всех пациентов помимо обычных клинических и биохимических показателей была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) на аппарате Hologic QDR 4500C с определением средних значений МПК трех отделов скелета: поясничных позвонков, проксимального отдела бедра и предплечья. Для оценки МПК использован Z-критерий, который, в отличие от T-критерия, не зависит от возраста, пола пациентов. Значения МПК более -1 считались нормой, от -1 до -2,5 – остеопенией, менее -2,5 – остеопорозом.

У 30 пациентов определен генетический полиморфизм рецептора витамина D₃ (полиморфизмы BSM1, APA1, TAQ1).

Учитывались возможные факторы риска остеопении: наличие менопаузы и длительность аменореи у женщин, табакокурение (среднее количество сигарет в день и длительность курения в годах), физическая активность (ходьба в километрах в день в среднем), терапия ГКС, ЦС (длительность и средние дозы), наличие трансплантаций почек в анамнезе.

Математическую обработку данных проводили с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ SPSS v.11.0. Применяли методы параметрический (сравнение показателей по t-критерию, множественный линейный регрессионный анализ, однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена, U-тест Манна-Уитни). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружена связь между МПК поясничных позвонков и TAQ1 – полиморфизмом рецептора витамина D₃: у пациентов генотипом tt МПК оказалась выше по сравнению с Tt и TT (рис. 1).

Различий в МПК с другими типами генетического полиморфизма рецептора витамина D₃ не выявлено. Выявлена прямая связь между МПК позвонков и количеством лейкоцитов периферической крови ($R_s=0,33$; $p=0,015$).

При анализе влияния факторов на МПК бедра обнаружена прямая зависимость от числа лейкоцитов крови ($R_s=0,34$; $p=0,013$). Эти данные подтверждаются методом однофакторного дисперсионного анализа (рис. 2).

В свою очередь, количество лейкоцитов крови было связано обратной зависимостью ($R^2=0,21$,

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели больных (n=58)	$\bar{X} \pm SD$	Пределы колебаний
Возраст, годы	$49,8 \pm 13,3$	19-70
Масса тела, кг	$69,2 \pm 15,1$	41-123
Длительность ГД, мес.	$74,3 \pm 70,1$	3-264
КТ/V по Daugirdas	$1,33 \pm 0,29$	0,84-2,66
Гемоглобин, г/л	$91,2 \pm 20,7$	57,5-162,9
Лейкоциты крови, 10^9 /л	$5,85 \pm 1,60$	3,00-9,40
АЛТ, Е/л	$19,2 \pm 11,0$	8,00-67,7
Фосфор до ГД, ммоль/л	$1,92 \pm 0,63$	0,72-3,42
Кальций до ГД, ммоль/л	$2,22 \pm 0,25$	1,5-2,9
Кальций x фосфор, ммоль ² /л ²	$4,30 \pm 1,46$	1,74-7,59
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	$136,0 \pm 119,9$	45,1-705,2
Паратгормон, пг/мл	532 ± 438	30-2144
Холестерин, ммоль/л	$4,90 \pm 1,17$	2,81-7,56
Альбумин, г/л	$34,3 \pm 4,3$	20,3-46,4

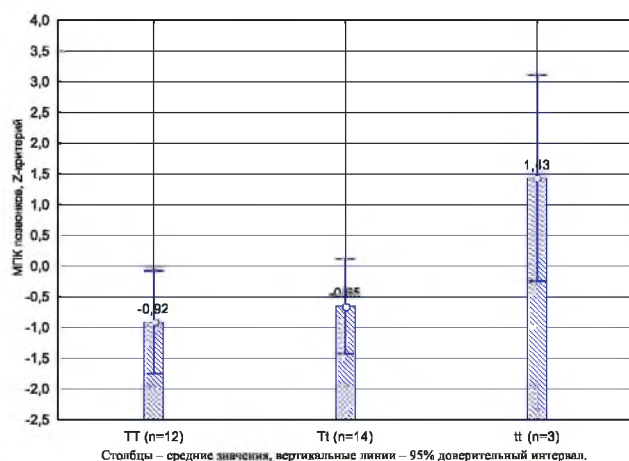


Рис. 1. Влияние генетического полиморфизма TAQ1 на МПК позвонков ($F=3,39$; $p_{\text{ANOVA}}=0,049$).

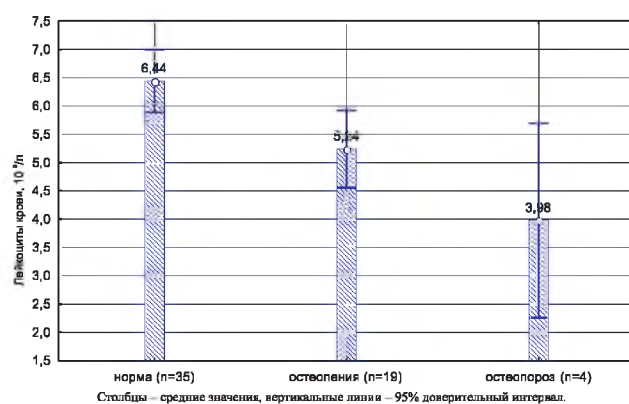


Рис. 2. Связь между МПК бедра и количеством лейкоцитов крови ($F=6,32$; $p_{\text{ANOVA}}=0,0037$).

$F=19,7$; $p<0,001$) с длительностью ГД ($t=-4,22$; $p<0,001$) и уровнем паратгормона ($t=-3,88$; $p<0,001$).

С МПК предплечья связаны значительно большее количество показателей по сравнению с позвонками и проксимальным отделом бедра (табл. 2).

Можно выделить несколько факторов или групп признаков, связанных со снижением МПК предплечья. С длительностью диализного лечения тесно связаны такие показатели как наличие вирусного гепатита ($R_s=0,54$; $p<0,001$), уровень АЛТ ($R_s=0,32$;

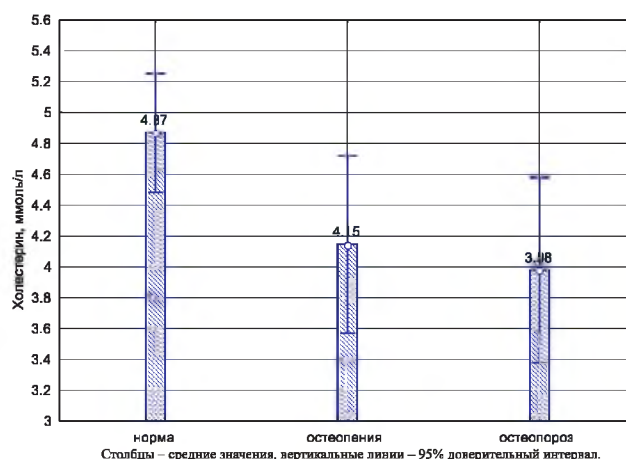


Рис. 3. Зависимость между уровнем холестерина сыворотки и МПК предплечья ($F=4,15$; $p_{\text{ANOVA}}=0,021$).

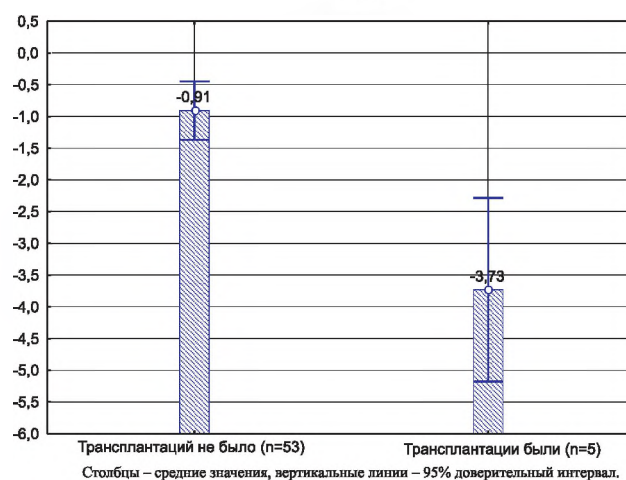


Рис. 4. Влияние трансплантаций почек в анамнезе на МПК предплечья ($t=3,73$; $p<0,001$).

$p<0,001$), а также количество лейкоцитов крови ($R_s=-0,32$; $p>0,001$). Так продолжительность диализной терапии в группе пациентов без гепатита составляла $48,5\pm 47,1$ мес. и была намного меньше, чем в группе пациентов с тем или иным вариантом хронического вирусного гепатита ($124,4\pm 68,7$ мес.; M-W U-test: $Z=8,82$; $p<0,001$). Наличие трансплантации почек тесно связано с длительной терапией ГКС ($R_s=0,59$; $p<0,001$) и цитостатиками ($R_s=0,94$; $p<0,001$). С другой стороны, ХС был выше у пациентов ($R^2=0,076$; $F=7,41$; $p<0,001$) с большей массой тела ($t=2,84$; $p=0,005$) и более высоким альбумином крови ($t=2,55$; $p=0,012$).

Зависимость между уровнем холестерина сыворотки и МПК показана на рис. 3: у лиц с более высокими значениями холестерина была выше МПК.

У пациентов с аллотрансплантацией почек в анамнезе МПК предплечья была ниже (рис. 4).

Факторы, влияющие на МПК предплечья (корреляционный анализ)

Показатель	R_s	t	p
Длительность ГД, мес	-0,49	4,14	<0,001
Наличие хр. вирусного гепатита (0-нет, 1-есть)	-0,35	2,70	0,009
Уровень АЛТ, МЕ/л	-0,39	2,99	0,004
Количество лейкоцитов крови (10^9 /л)	0,31	2,29	0,026
Трансплантация почки в анамнезе (0-нет, 1-есть)	-0,41	3,26	0,002
Длительность терапии ЦС, мес	-0,54	4,05	<0,001
Длительность терапии ГКС, мес	-0,34	2,28	0,028
Альбумин крови, г/л	0,37	2,61	0,012
Холестерин крови, ммоль/л	0,45	3,65	<0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе диализных пациентов со значительными вариациями уровня паратгормона (ПТГ), что позволяло предполагать различные формы почечной остеодистрофии, рассматривались другие факторы, способные повлиять на МПК разных отделов скелета.

На МПК поясничных позвонков оказывает влияние генетический полиморфизм рецептора витамина D₃. При связывании с рецептором парацитовидных желез витамин D подавляет синтез ПТГ, поэтому особенности структуры рецептора витамина D могут оказывать влияние на уровень ПТГ и течение почечной остеодистрофии. Мы изучали влияние на МПК скелета генетических полиморфизмов BSMI (генотипы BB, Bb, bb), ARAI (AA, Aa, aa) и TAQI (TT, Tt, tt). Из всех этих полиморфизмов мы обнаружили влияние TAQI, причем только на поясничный отдел позвоночника. При генотипе tt минеральная плотность позвонков была максимальной, при TT – минимальной. Влияние генотипов BSMI и ARAI мы не выявили. Литературные данные о значимости генетического полиморфизма рецептора витамина D неоднозначны и весьма противоречивы. Эта противоречивость обусловлена, вероятно, сложным характером взаимодействия генетических и средовых факторов, в частности, проводимой терапии. Есть данные об отсутствии влияния полиморфизмов BSMI, ARAI, TAQI, FOKI на гистологию костей [22]. Большинство же исследователей находили влияние генетического полиморфизма [9], хотя и не всегда сильное [10]. При изучении влияния различных генетических полиморфизмов обнаружено, что BB-генотип BSMI приводит к более быстрой потере костной массы у больных на ГД [11], а генотип bb оказывает протективный эффект [11,12] и сочетается с более высокой МПК проксимального отдела бедра [13]. Однако есть данные о более выраженном гиперпаратиреозе у пациентов с аллелем b [14]. Данные о влиянии полиморфизма ARAI на МПК неоднозначны. Так показана связь генного полиморфизма ARAI с функцией парацитовидных желез у больных на ГД [15]. Влияние полиморфизма ARAI на МПК поясничных позвонков показал NH Bell с соавт. [16], не подтвержденное другими исследователями [13]. В отношении генного полиморфизма TAQI есть данные о более высоких значениях МПК в межмышечковой области проксимального отдела бедра у пациентов с TT генотипом по сравнению с другими [13]. По нашим данным, складывается впечатление, что генный полиморфизм рецептора витамина D оказывает определенное влияние на МПК, причем только на осевой скелет.

В группе обследованных нами больных трансплантации почки в анамнезе приводили к негативному влиянию на МПК. Также обнаружено существенное неблагоприятное влияние длительной терапии ГКС и ЦС, которая проводилась во время функционирования почечного трансплантата и у части больных в додиализном периоде. Выявлено негативное влияние этой терапии на кости предплечья, но не на поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости. По литературным данным, после трансплантации почки снижалось МПК разных отделов скелета: только области бедра [18], шейки бедра и лучевой кости [19, 20].

Низкая МПК в обследованной группе больных сочеталась с низкими уровнями холестерина и альбумина сыворотки – показателями, в определенной мере отражающими нутриционный статус. Более низкие значения МПК наблюдали у пациентов с признаками мальнутриции: меньшей окружностью плеча и силой кисти [3].

У пациентов при наличии вирусных гепатитов В или С МПК была ниже. Обнаружена также обратная связь между порозностью костей и уровнем АЛТ. Мы показали, что МПК существенно зависит от длительности гемодиализной терапии. В группах пациентов с гепатитами и без гепатитов длительность ГД различалась значительно. Это позволяет предполагать, что связь между наличием гепатита с уровнем МПК может быть обусловлена разной длительностью диализного лечения в группах больных с наличием и отсутствием хронического гепатита, однако данная проблема нуждается в дальнейшем исследовании. Литературные данные по этому вопросу скудны: имеются лишь сведения об отсутствии различий в МПК в группах HCV-позитивных и негативных больных [23].

Мы обнаружили обратную зависимость между выраженностью лейкопении и снижением МПК. Этот факт можно объяснить тем, что при длительных сроках лечения гемодиализом наблюдается существенное снижение и лейкоцитов крови и МПК.

Не выявлено влияния на МПК интенсивности и длительности табакокурения, злоупотребления алкоголем, физической активности пациентов.

В литературе имеются сведения о неблагоприятном влиянии на МПК длительной менопаузы у женщин [21]. Мы этого влияния не обнаружили, так как для оценки МПК использовали Z-критерий, который не зависит от пола и возраста пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На МПК предплечья (по сравнению с проксимальным отделом бедра и поясничным отделом

позвоночника) оказывает влияние значительно большее число факторов, причем сами факторы различаются. МПК поясничных позвонков зависит от генетического полиморфизма рецептора витамина D. МПК предплечья снижается при длительном диализном лечении, длительной терапии ГКС и ЦС, наличии трансплантаций почек в анамнезе, некоторых лабораторных признаках мальнутриции. Неблагоприятное влияние хронического вирусного гепатита и лейкопении, вероятно, не имеет самостоятельного значения, а обусловлено их сочетанием с длительными сроками диализного лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–1953
2. Taal MW, Roe S, Masud T et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3): 1116–1120
3. Matsubara K, Suliman ME, Qureshi A et al. Factors associated with bone mineral density in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [suppl 5]: v84
4. Tomanoski V, Taleska N, Kovaceska V et al Vascular calcifications in haemodialysis patients with different types of renal osteodystrophy- the role of calcitonin. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21[suppl 4]: iv409
5. Kirkpantur A, Altun, Yilmaz R et al. The association of bone mineral density with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21[suppl 4]: iv445
6. Rodriguez GM, Naves DM, Cannata AJB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005; 18(4):458-463
7. Fedak D, Kuzniewski M, Sulowicz W et al. Looking for association between vascular calcifications and bone mineral density in hemodialysed patients with end stage renal disease (ESRD). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21[suppl 4]: iv412
8. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 [Suppl 2]: 51-62
9. Fernandez E, Fibla J, Betriu A et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(10):1546-1552
10. Akiba T, Ando R, Kurihara S et al. Is the bone mass of hemodialysis patients genetically determined. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S69-71
11. Karkoszka H, Chudek J, Strzelczyk P et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and the rate of bone loss of the femur neck and lumbar spine in hemodialized patients with chronic renal failure. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5(28): 199-202
12. Falkiewicz K, Bidzinska B, Demissie M et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on secondary hyperparathyroidism and bone density after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1023-1025
13. Langdahl BL, Gravholt CH, Brixen K, Eriksen EF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(7): 608-617
14. Nagaba Y, Heishi M, Tazawa H et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(3): 464-469
15. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53(2): 454-458
16. Bell NH, Morrison NA, Nguyen TV et al. ApaI polymorphisms of the vitamin D receptor predict bone density of the lumbar spine and not racial difference in bone density in young men. *J Lab Clin Med* 2001; 137(2): 133-140
17. Joki N, Hase H, Imamura Y. Bone mineral density and vascular calcification. *Clin Calcium* 2005; 15(7): 131-136.
18. Barnas U, Schmidt A, Seidl G et al. A comparison of quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6): 1247-1252
19. Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S. Parathyroid hormone and bone mass after kidney transplantation. *Acta Med Croatica* 2002; 56(1): 17-20
20. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(4): 515-522
21. Михеева ЮС, Румянцев АШ, Есаян АМ, Балашов АТ. Факторы риска развития остеопении и остеопороза у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2003; 7(4): 34-39
22. Kiyotaka K, Jiro U, Hironaka K et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and renal osteodystrophy in patients on maintenance hemodialysis. *Yonago Acta medica* 2000; 43: 27–38
23. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Isiklar I et al. Bone mineral density in patients on maintenance hemodialysis and effect of chronic hepatitis C virus infection. *Ren Fail* 2004; 26(2): 159-164

Поступила в редакцию 09.04.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.