

На правах рукописи

Воронина Анастасия Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА
МИНЕРАЛЬНО - КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.04 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Петрозаводский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Барышева Ольга Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Мазуренко Сергей Олегович - доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет; кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой;

Нагибович Олег Александрович - доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; кафедра пропедевтики внутренних болезней; начальник научно-исследовательского центра

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____ 2021 года в ... часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г.Саратов, ул. Б. Казачья,112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г.Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к.5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Увеличение продолжительности жизни населения земного шара определяет в ближайшее десятилетие значительный рост количества пациентов с такими социально значимыми заболеваниями как хроническая болезнь почек (ХБП) и остеопороз (ОП) [Melton III L., 2003].

Среди хронических неинфекционных болезней ХБП занимает особое место, что обусловлено широкой распространенностью, резким ухудшением качества жизни и высокой смертностью пациентов. Значительную проблему для мирового здравоохранения составляет развитие минерально-костных нарушений (МКН), встречающихся практически у всех пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности. Эта патология значимо ухудшает прогноз, с одной стороны - за счет развития ассоциированных с МКН скелетных нарушений, приводящих к развитию переломов и инвалидизации [Baldock P., 2006], а с другой – за счет наличия достоверной взаимосвязи между возникновением МКН и увеличением риска сердечно-сосудистой и общей летальности [Шутов Е.В., 2012].

Еще одной серьезной и до конца не решенной проблемой у пациентов с ХБП является сосуществование МКН и ОП, особенно в старшей и средней возрастной категории пациентов, составляющих более половины больных, получающих заместительную почечную терапию. МКН-ХБП и ОП имеют много общего: возникают в результате дисбаланса между резорбцией и образованием костной ткани [Barreto F., 2006], приводят к формированию низкотравматичных переломов. Однако механизмы, лежащие в основе снижения прочности кости, также, как и терапевтические методы коррекции при данных патологиях, являются различными.

В настоящее время для диагностики ОП у пациентов с ХБП не существует общепризнанных критериев [Miller P.D., 2009], а на этапах ХБП 4,5 и 5(Д) стадии ОП - это диагноз - исключение либо ренальной остеодистрофии, либо МКН [Saadi H., 2005; Miller P.D., 2009; Miller P.D., 2014]. Кроме того, любая из 5 форм ренальной остеодистрофии может сосуществовать с остеопорозом [Barreto F., 2006; Saadi H., 2005].

Степень разработанности темы. Важным для диагностики МКН у пациентов с ХБП является то, что существующие в настоящее время терапевтические стратегии, направленные на коррекцию этих нарушений (использование фосфат-связывающих препаратов (ФСР), аналогов витамина Д, кальцимитетиков), зависят, по крайней мере, частично от уровня костного обмена пациента. Единственным методом, способным достоверно оценить тип костного обмена у пациентов с ХБП, является выполнение костной биопсии, с

последующим гистоморфометрическим исследованием, оцененным с использованием стандартной номенклатуры рекомендованной American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) [Moe S., 2006; KDIGO, 2017]. Однако выполнение биопсии кости не относится к рутинным методам диагностики МКН у пациентов с ХБП главным образом за счет инвазивности методики, требующей наличия специализированной лаборатории [KDIGO, 2017; Полухина Е.В., 2015]. В реальной клинической практике диагностика МКН-ХБП сводится к определению биохимических маркеров (в основном ПТГ, общего кальция (Ca), фосфора (P) и щелочной фосфатазы, а также ее костноспецифической фракции) и проведению денситометрии (ДХА). Однако костный метаболизм является очень медленным процессом, занимающим при высокой скорости обмена - недели, а при низкой – месяцы, в то время как секреция ПТГ способна изменяться за минуты в ответ на динамику уровня ионизированного кальция [Годсмит Д., 2011]. Кроме того, выявляемая низкая МПКТ и переломы у пациентов с ХБП могут быть результатом не только ОП, но и других причин, возникающих на фоне МКН (остеопороза, адинамической болезни кости, вторичного гиперпаратиреоза) [Barreto F., 2006; Saadi H., 2005].

Проблема определения эффективных диагностических стратегий по комплексной оценке МКН у пациентов с различными стадиями ХБП изучена недостаточно, что послужило основанием для проведения настоящего исследования, направленного на поиск новых путей неинвазивной диагностики МКН-ХБП, в том числе с использованием дополнительных лабораторных маркеров костного обмена и относительно недавно открытых белков - FGF23 и Klotho с изменением концентрации которых достоверно ассоциировано увеличение рисков общей и сердечно-сосудистой летальности [Kuro-o M., 2009; Isakova T., 2011; Wolf M., 2012; Memmos E., 2019].

Цель исследования - оценить возможность использования дополнительных неинвазивных методов комплексной диагностики МКН у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)) на основании определения в сыворотке крови маркеров костного обмена и показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Задачи исследования:

1. У пациентов, имеющих МКН на фоне ХБП 5(Д) стадии уточнить возможность использования денситометрии для оценки снижения МПКТ и риска развития переломов, а также изучить взаимосвязь между показателями МПКТ и возрастом, полом, наличием ГПЩЖ.

2. Оценить возможность использования дополнительных маркеров костного обмена (FGF23, Klotho, остеопротегерина (OPG), активной изоформы

5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP), С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1 типа (CrossLaps), остеокальцина (OC), С-концевых пропептидов коллагена 1 типа (CICP)) в диагностике минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП (2-5, 5(Д)) стадии.

3. Изучить взаимосвязь между исследуемыми маркерами костного обмена и изменением концентраций ПТГ, наличием гиперплазии паращитовидных желез (ГПЩЖ) и кальцификации сердечных клапанов (КСК) у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

4. Изучить взаимосвязь между исследуемыми маркерами костного обмена и показателями МПКТ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

Научная новизна. В ходе проведенной работы выполнен комплексный анализ оценки МКН с использованием нестандартных маркеров костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП. Впервые обоснована необходимость использования в диагностике МКН-ХБП дополнительных маркеров костного обмена: TRAP, CICP, FGF23 и Klotho.

Получены данные о реализации эффектов FGF23 и Klotho вне зависимости от уровня фосфатов у пациентов длительно получающих лечение гемодиализом (ГД). Впервые у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)) выполнено определение сывороточных концентраций FGF23 в зависимости от интервала значений Klotho и установлена формула взаимосвязи между FGF23 и Klotho у пациентов на ГД. Впервые у пациентов с ХБП 5(Д) стадии определены уровни FGF23 и Klotho в зависимости от концентраций общего Са и Р сыворотки и проанализировано сочетанное влияние Р и Са на концентрацию FGF23 и Klotho. Впервые у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)) получены данные о взаимосвязи FGF23 и Klotho с маркерами костной резорбции (МКР), а у пациентов с ХБП 5(Д) стадии определена целесообразность использования данных биомаркеров в качестве индикатора снижения МПКТ. Впервые у пациентов с ХБП 5(Д) стадии выполнено определение маркеров костного обмена (FGF23, Klotho, OPG, TRAP, CrossLaps, CICP) в зависимости от длительности лечения ГД и установлено, что стаж лечения ГД более 5 лет ассоциирован с прогрессированием МКН.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные дополняют имеющиеся в настоящее время сведения о состоянии костно-минерального обмена у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе получающих ЗПТ. Обоснована необходимость в дополнительном исследовании маркеров костного обмена TRAP и CICP у пациентов с различными стадиями ХБП. Проанализировано изменение концентрации

FGF23 и Klotho в зависимости от: пола, возраста, стадии ХБП, продолжительности лечения ГД, биохимических показателей костного обмена (общего Са, Р, ПТГ), наличия/отсутствия ГПЩЖ, наличия/отсутствия КСК. Впервые, у пациентов с ХБП 5(Д) стадии предложена формула определения зависимости концентрации FGF23 от уровня Klotho. Установлена ассоциативная связь между маркерами костного ремоделирования и ПТГ у пациентов на диализе.

На основании использования неинвазивных тестов – уровня ПТГ, МКР и МКО у пациентов с ХБП 5(Д) стадии определена скорость костного обмена: 80 % исследуемых пациентов были отнесены к группе с высокой скоростью костного обмена, 10% - к группе с низкой скоростью костного обмена.

В ходе проведенного исследования получены данные о частоте встречаемости нормальной и сниженной (остеопения/остеопороз) МПКТ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, в том числе при стратификации по возрасту и полу. Установлено, что выполнение ДХА у пациентов с ХБП 5(Д) стадии является недостаточным методом для оценки выраженности остеопенического синдрома, прогнозирования риска развития переломов и требует определения дополнительных маркеров костного обмена.

Материалы, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ и используются при проведении практических занятий со студентами старших курсов (5-6 курс) специальности «лечебное дело», «педиатрия» и врачей, проходящих специализацию по программе повышения квалификации, а также входят в структуру лекционного материала. Полученные в ходе исследования научные результаты используются в клинической практике отделений терапии и нефрологии ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (г. Петрозаводск).

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования стало применение комплекса клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования для оценки состояния минерально-костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе получающих заместительную почечную терапию методом программного ГД, с целью обоснования возможности использования дополнительных неинвазивных методов комплексной диагностики МКН-ХБП.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов, имеющих МКН на фоне ХБП для уточнения информации в отношении скорости костного обмена могут быть использованы дополнительные лабораторные маркеры – TRAP и СІСР.

2. У пациентов с ХБП 2-5 и 5(Д) стадии уровень паратиреоидного гормона взаимосвязан с уровнями биохимических маркеров костной резорбции TRAP и CrossLaps и может быть использован в качестве дополнительного маркера активности остеокластов у пациентов с ХБП.

3. Динамика изменения уровней FGF23 и Klotho в сыворотке крови у пациентов с ХБП 5(Д) стадии может служить индикатором развития рефрактерного вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и кальцификации сердечных клапанов.

4. Индикаторами снижения МПКТ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии могут служить: повышение в сыворотке крови уровней маркеров костной резорбции (МКР) (TRAP и CrossLaps), ПТГ, снижение уровней FGF23 и Klotho, а также наличие ГПЩЖ.

Степень достоверности работы. Достоверность полученных результатов в выполненной работе обусловлена наличием репрезентативной выборки, применением современных методов биомедицинской статистики. Лабораторные методы исследования проводились с привлечением квалифицированных специалистов лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» в соответствии с инструкцией производителя. Контроль качества результатов ИФА проводился с использованием внутренних контрольных материалов, предусмотренных тест-системами. Большинство полученных данных находит подтверждение в результатах опубликованных исследований других авторов.

Личный вклад автора. Автором лично проведено планирование и дизайн исследования, сформулированы его цели и задачи; произведен обзор литературных и интернет-источников по тематике исследования. Автором лично проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с ХБП 5 (Д) стадии, на основании которого, отобрана когорта пациентов, состоящая из 162 человек. Соискатель лично участвовала в заборе крови для лабораторного исследования у 80 пациентов с различными стадиями ХБП. Автор принимал непосредственное участие в статистическом анализе данных. Автором лично произведен анализ полученных результатов исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту; написан текст диссертации, автореферата и публикаций по теме исследования.

Практическое использование результатов исследования. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», а также в лечебный процесс нефрологического отделения и отделения гемодиализа ГБУЗ «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (г. Петрозаводск).

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты проведенного исследования были представлены на научно - практической конференции с международным участием «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины» (г. Санкт-Петербург, 17-19 октября 2012 г.), на II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (г. Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2012г.), на международной научно-практической конференции «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (г. Днепропетровск, 22-23 марта 2013г.), на Международном форуме «Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития» (г. Петрозаводск, 9-13 декабря 2014 г.), на IX Общероссийской конференции российского диализного общества (г. Санкт-Петербург, 15-16 сентября 2015 г.), на XV Юбилейной северно-западной научно -практической конференция «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2015» (г. Санкт-Петербург, 17-19 сентября 2015г.), на I Всероссийской (с международным участием) научной конференции «Проблемы минерального обмена в организме человека на территориях Арктической зоны» (г. Апатиты, 23-25 мая 2017г.), на Международной конференции «Young Biologists Science Week 2017» (г. Петрозаводск, 20-25 ноября 2017г.), на всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2020» (г. Санкт-Петербург 15-16 октября 2020г.).

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 7 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, в том числе: обзор литературы, описание методологии и методов исследования, результатов, полученных в ходе исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа представлена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками и содержит 11 таблиц. Список литературы включает 161 источник и содержит 32 отечественных и 129 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами проводимое исследование было разделено на 2 этапа.

Первый (ретроспективный) этап исследования. На данном этапе проведен анализ медицинской документации пациентов с ХБП 5 стадии, получающих лечение программным ГД на базе отделения гемодиализа ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В. А. Баранова» г. Петрозаводска, в период с 2009 по 2013 гг. При анализе историй болезни внимание уделялось наличию у пациентов МКН, что оценивалось по данным лабораторных (сывороточные уровни общего Са, Р, ПТГ) и инструментальных (УЗИ щитовидной железы (аппарат фирмы Samsung Medison «SonoAce-X8»), денситометрия (аппарат LUNAR DXA)) методов обследования, а также анамнестическим данным о наличии переломов костей различной локализации. На основании анализа данных была отобрана когорта пациентов, состоящая из 162 человек, средний возраст больных составил $48,5 \pm 1,0$ лет: из них 83 (51,2%) пациента мужского пола (средний возраст $46,6 \pm 1,5$ лет) и 79 (48,8%) пациентов женского пола (средний возраст $50,4 \pm 1,5$ лет). Средний стаж лечения ГД, на момент включения в исследование, составил $4,5 \pm 0,4$ года. Причиной развития ХБП 5(Д) стадии в 46,9% случаев являлся хронический гломерулонефрит, в 11,7% - нефропатия неустановленного генеза, в 11,7% - диабетическая нефропатия, в 10,5% - поликистоз почек, в 6,8% - хронический пиелонефрит и у 12,4% пациентов - в исходе других нозологических причин (гипертонический нефроангиосклероз, вторичный амилоидоз почек, аномалия развития мочевыводящих путей, ишемическая болезнь почек).

Критерии включения в 1 этап исследования: наличие ХБП 5 стадии и лечение хроническим ГД; возраст старше 18 лет; без разделения по половой принадлежности; наличие ежегодного обследования по интересующим лабораторным (Са, Р, ПТГ) и инструментальным показателям (УЗИ щитовидной железы, ДХА). **Критерии исключения из 1 этапа исследования:** наличие онкопатологии, отсутствие ежегодного обследования по интересующим лабораторным (Са, Р, ПТГ) и инструментальным показателям (УЗИ щитовидной железы, ДХА).

Второй этап исследования был выполнен в 2013 году и включал определение лабораторных маркеров костного обмена у 2-х групп пациентов.

В первую группу вошли 40 пациентов мужского (40%) и женского (60%) пола с ХБП 2-5 стадии в возрасте от 22 до 68 лет (средний возраст $47,5 \pm 1,9$ лет). При распределении пациентов по стадиям ХБП: 20% имели ХБП 2 стадии, 17,5% - ХБП 3А стадии, 12,5% - ХБП 3Б стадии, 27,5% - ХБП 4 стадии

и 22,5% - ХБП 5 стадии. Причиной развития ХБП в 82,5% случаев являлся хронический гломерулонефрит, в 7,5% - хронический интерстици-альный нефрит и в 10% - другие нозологические варианты (хронический пиелонефрит, аномалия развития мочевыводящих путей, поликистоз почек, вторичный амилоидоз).

Во вторую группу вошли 40 пациентов мужского (40%) и женского (60%) пола в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст $51,8 \pm 2,3$ лет) с ХБП 5 стадии, получающих лечение хроническим ГД продолжительностью $12 \pm 0,24$ часов в неделю в среднем в течение $7,7 \pm 0,9$ лет. Средний уровень КТ/У составил $1,4 \pm 0,03$. Причиной развития терминальной стадии ХБП в 45% случаев явилась нефропатия неуточненного генеза, в 22,5 % - поликистоз почек, в 15% - хронический гломерулонефрит, в 7,5% - хронический пиелонефрит, и в 10% - другие нозологические варианты (аномалия развития мочевыводящих путей, вторичный амилоидоз почек).

С целью коррекции МКН на момент начала исследования 60 % (n=24) пациентов с ХБП 5(Д) стадии получали терапию аналогами витамина Д (альфа Д3 ТЕВА), в качестве ФСП 77,5% получало карбонат кальция и 22,5% кальций не содержащие ФСП (альмагель (n=8), ренагель (n=1)). Пациенты с ХБП 2-5 стадии специфической терапии МКН не получали.

У всех пациентов, включенных во второй этап исследования, заболевание почек было диагностировано ранее при лечении в условиях стационара; у 27 пациентов диагноз был верифицирован гистологически.

Критерии включения пациентов во 2 этап исследования: наличие ХБП, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
Критерии исключения пациентов из 2 этапа исследования: наличие онкопатологии и сахарного диабета в анамнезе, наличие обострения хронического заболевания, наличие сердечной недостаточности 3-4 ФК и терапия глюкокортикоидами на момент включения в исследование.

Всем пациентам, включенным во второй этап исследования, в сыворотке крови были определены концентрации мочевины, креатинина, общего Са, Р, ПТГ. Методом ИФА определены концентрации специфических маркеров: FGF23 с применением моноклональных антител к полной молекуле FGF23; Klotho с использованием анти - Klotho антител; 25(ОН)Д; OPG; TRAP; CrossLaps; OC ; СІСР.

Распределение пациентов по стадиям ХБП выполнено в соответствии с национальными рекомендациями по МКН-ХБП. Расчет СКФ осуществлялся по формуле СКД-ЕРІ с использованием электронного калькулятора (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

С целью оценки проявлений МКН у пациентов с ХБП 5(Д) стадии проводилось инструментальное обследование: УЗИ щитовидной железы (аппарат Medison «SonoAce-X8», Samsung); ЭХО-КГ (аппарат фирмы Medison «SonoAce-9900», Samsung) и ДХА (аппарат LUNAR DXA).

Для статистической обработки результатов исследования применяли пакет специализированных программ «Statistica» версии 10.0. Результаты описательной статистики представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), медианы и интерквартильного интервала ($Me (Q1; Q3)$). Для бинарных переменных были рассчитаны абсолютные (N) и относительные (%) частоты. Для сравнения двух и более групп использовались непараметрические методы: критерий Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. При проведении корреляционного анализа рассчитывался парный коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для проверки статистической значимости различия частот использовался критерий χ^2 . Значимость всех рассчитываемых статистических параметров, а также статистическую достоверность гипотез о различии принимали равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты 1 этапа исследования. У 49,8 % пациентов с ХБП 5(Д) стадии регистрировалась нормокальциемия ($Ca (M \pm m)$ от $2,29 \pm 0,01$ до $2,33 \pm 0,01$ ммоль/л), у 28 % - гипокальциемия ($Ca (M \pm m)$ от $1,99 \pm 0,03$ до $1,89 \pm 0,04$ ммоль/л) и у 22,2% - гиперкальциемия ($Ca (M \pm m)$ от $2,60 \pm 0,03$ до $2,94 \pm 0,19$ ммоль/л). Гиперфосфатемия (уровень $P > 2,0$ ммоль/л) регистрировалась у 63,5 % пациентов, у 24,7% пациентов концентрация P была в пределах от 1,7 до 2,0 ммоль/л и только 11,8% пациентов имели концентрацию $P \leq 1,7$ ммоль/л. Концентрация ПТГ в пределах целевого диапазона (130-600 пг/мл или 14,4-66 пмоль/л) регистрировалась у 44% пациентов, у 45% пациентов ПТГ был > 66 пмоль/л и у 11% уровень ПТГ был низкий ($< 14,4$ пмоль/л).

При оценке ДХА: нормальные показатели МПКТ регистрировались у 37,6 % пациентов (Т-критерий не превышал -1 SD), остеопения - у 26,8 % пациентов (Т-критерий в пределах от -1 SD до -2,5 SD) и остеопороз - у 33,8 % пациентов (Т-критерий ниже -2,5 SD), т.е. примерно в равных долях с небольшим преобладанием нормальной МПКТ.

По данным УЗИ щитовидной железы частота выявления ГПЩЖ составила 25,3% (n=41).

Оценка показателей МПКТ по данным ДХА у пациентов с ХБП 5(Д) стадии. При оценке МПКТ как на уровне поясничного отдела позвоночника ($p=0,40$), так и на уровне проксимального отдела бедра ($p=0,30$) - наименьшая частота возникновения переломов регистрировалась в подгруппе пациентов, имеющих ОП, что представлено на рисунке 1. Полученные данные

свидетельствуют о том, что у пациентов с ХБП 5 (Д) стадии показатели МПКТ не играют существенной роли в оценке риска возникновения переломов.

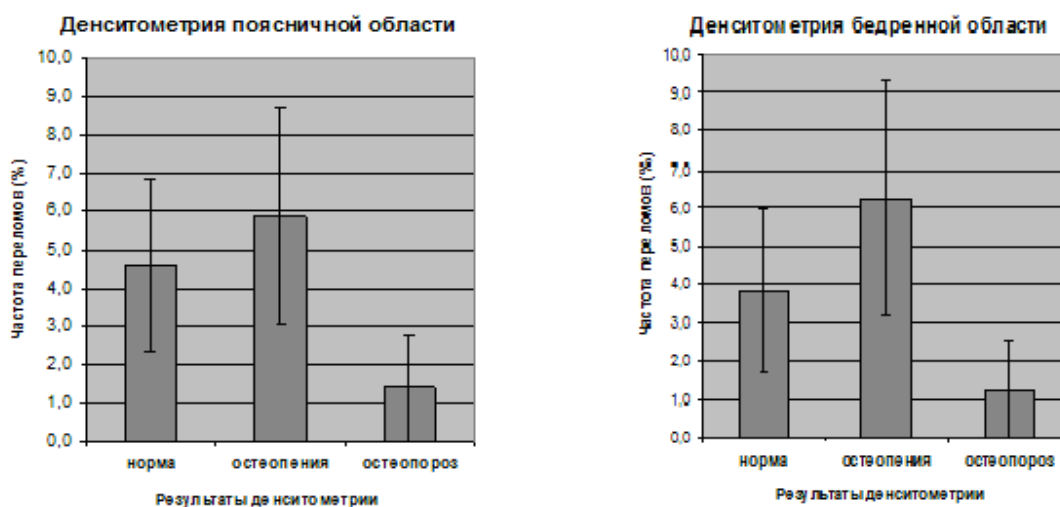


Рисунок 1. Распределение частот возникновения переломов костей различной локализации в зависимости от МПКТ, измеренной в поясничной области ($p=0,40$) и проксимальном отделе бедренных костей ($p=0,30$) у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

Установлено, что такой фактор риска развития остеопороза в общей популяции, как возраст > 65 лет, является не приемлемым для пациентов с ХБП 5 (Д) стадии: при анализе МПКТ, как на уровне поясничного отдела позвоночника, так и на уровне проксимального отдела бедра в подгруппе пациентов в возрасте > 65 лет - регистрировалось преобладание остеопении в сравнении с ОП ($p=0,07$). При этом, с большей частотой определение ОП регистрировалось в подгруппах пациентов более молодого возраста (до 50 лет), что представлено на рисунке 2.

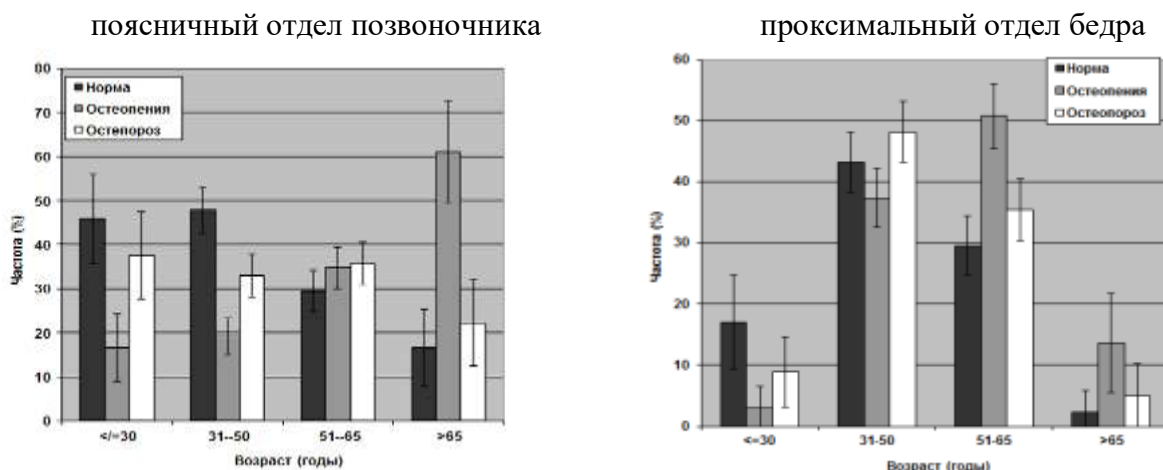


Рисунок 2. Распределение МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($p=0,003$) и проксимальном отделе бедренных костей ($p=0,025$) в зависимости от возраста у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

Установлено, что женский пол у пациентов с ХБП 5(Д) стадии существенно не оказывает влияния на показатели МПКТ, измеренной как на уровне поясничного отдела позвоночника, так и на уровне проксимального отдела бедра, где примерно в равных долях определялись нормальные показатели МПКТ, остеопения и остеопороз. Кроме того, выявляемая при ДХА степень потери МПКТ без учета микроархитектоники кости у пациентов с ХБП 5(Д) стадии не может быть рассмотрена в качестве индикатора риска развития переломов. В ходе исследования также установлено, что при наличии ГПЩЖ практически в равных долях и в поясничном отделе позвоночника ($p=0,99$), и в области шейки бедра ($p=0,81$) отмечается преобладание как нормальных показателей МПКТ, так и ОП.

Результаты 2 этапа исследования. Определение маркеров костного обмена у пациентов с ХБП представлено в таблице 1.

Таблица 1

Значения лабораторных показателей костного обмена у пациентов с ХБП 2-5 стадии и пациентов с ХБП 5(Д) стадии (Me (Q₁; Q₃))

Показатель	Пациенты с ХБП 2-5 стадии (N=40)	Пациенты с ХБП 5(Д) стадии (N=40)	p
P, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,7)	2,1 (1,8; 2,4)	<0,00001
Ca общий, ммоль/л	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,3)	0,001
FGF23, пкг/мл	17,5 (6,0; 41,1)	41,6 (5,5; 153,4)	0,00007
Klotho, нг/мл	1,0 (0,1; 6,0)	3,3 (0,05; 15,8)	<0,00001
СICP, нг/мл	90,0 (60,6; 121,8)	136,8 (112,2; 172,8)	0,0005
OC, нг/мл	1,8 (0,4; 3,4)	5,5 (3,6; 7,7)	0,002
ПТГ, пмоль/л	13,5 (4,8; 26,6) (N=14)	66,7(40,4; 91,8)	0,37
25(ОН)Д, нмоль/л	51,5 (40,4; 63,9)	34,6 (26,5; 55,2)	0,002
OPG, пг/мл	33,2 (22,5; 151,1)	273,6 (205,9; 329,4)	<0,00001
TRAP, Ед/л	110,0 (80,0; 130,0)	205,0 (165,0; 295,0)	<0,00001
CrossLaps, нг/мл	0,6 (0,3; 1,2)	2,7 (1,7; 3,4)	<0,00001

У пациентов с ХБП 5(Д) стадии были отмечены более высокие уровни P, снижение уровня общего Ca и 25(ОН)Д. Установлено, что МКО (OC: $p=0,002$, СICP: $p=0,0005$), МКР (TRAP: $p<0,00001$; CrossLaps: $p < 0,00001$), FGF23 и Klotho (FGF23: $p=0,00007$; Klotho: $p< 0,00001$) оказались значительно выше у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, что свидетельствует о том, что у пациентов с ХБП 5(Д) стадии процессы костного ремоделирования идут более интенсивно. При стратификации по признаку пола более высокие уровни TRAP ($p=0,02$) были выявлены у пациентов женского пола с ХБП 5(Д) стадии по сравнению с мужчинами; по остальным показателям (FGF23, Klotho, 25(ОН)Д, CrossLaps, OPG, OC, СICP) статистически значимых различий как у пациентов с ХБП 2-5 стадии, так и у пациентов с ХБП 5(Д) стадии

выявлено не было. Установлено, что на всех этапах ХБП (от 2 до 5 стадии) концентрация Са определялась в пределах нормального диапазона лабораторных значений, гиперфосфатемия регистрировалась только при стадии ХБП 5. Также, по мере достижения ХБП 5 стадии определялась тенденция к росту как МКО (ОС: $p=0,0007$;СICP: $p=0,18$), так и МКР (CrossLaps: $p=0,0003$), достигая максимальных значений при ХБП 5 стадии (рисунок 3), что свидетельствует о возрастающей интенсивности процессов костного ремоделирования по мере снижения массы действующих нефронов.

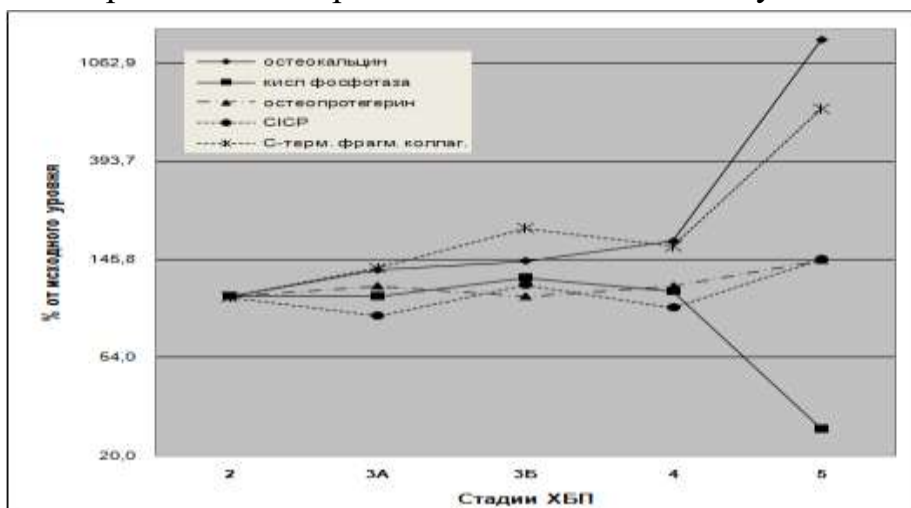


Рисунок 3. Сравнение медиан лабораторных показателей ОС ($p=0,0007$), OPG ($p=0,09$), TRAP ($p=0,92$), CICP ($p=0,18$) и CrossLaps ($p=0,0003$) в зависимости от стадии ХБП (2-5). Медиана каждого показателя на стадии ХБП 2 принята за исходный уровень, равный 100%.

Исследование FGF23 и Klotho в зависимости от стадии ХБП (рисунок 4) не показало четко направленного изменения концентрации данных маркеров по мере прогрессирования ХБП, хотя начиная с 3Б стадии отмечалась тенденция к уменьшению концентрации Klotho ($p=0,90$) и 25(ОН)Д ($p=0,58$).

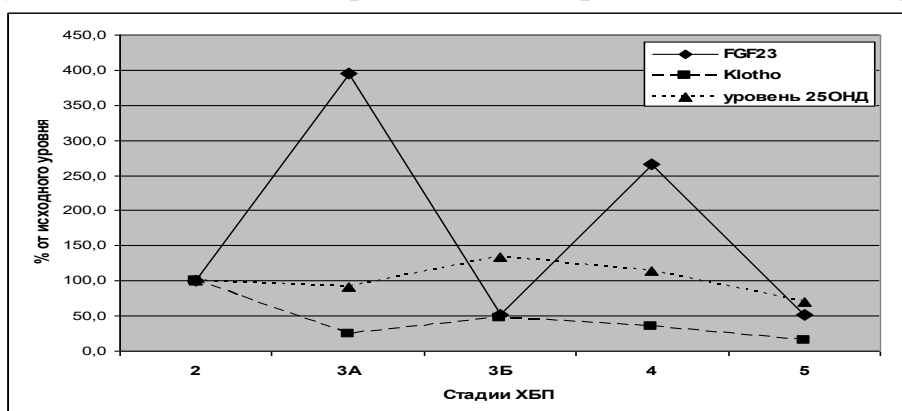


Рисунок 4. Сравнение медиан лабораторных показателей FGF23 ($p=0,03$), Klotho ($p=0,90$) и 25(ОН)Д ($p=0,58$) в зависимости от стадии ХБП (2-5).

При исследовании динамики уровня FGF23 в зависимости от уровня Klotho (рисунок 5) установлено, что у пациентов на ГД значения FGF23 при сопоставимых интервалах значений Klotho > 5 нг/мл, превосходят значения того же показателя более, чем в 6 раз по сравнению с пациентами с ХБП 2-5 стадии ($p=0,01$), то есть по мере прогрессирования ХБП и достижения терминальной стадии заболевания уровни FGF23 возрастают. Методом линейной регрессии у пациентов с ХБП 5(Д) стадии определена формула взаимосвязи между FGF23 и Klotho: $FGF23 = 5,78 * Klotho + 32,95$, согласно которой - увеличение значения Klotho на единицу приводит к увеличению уровня FGF23 в среднем на 5,78 пкг/мл (для углового коэффициента (5,78) $p = 0,000003$; для коэффициента смещения (32,95) $p = 0,017$).

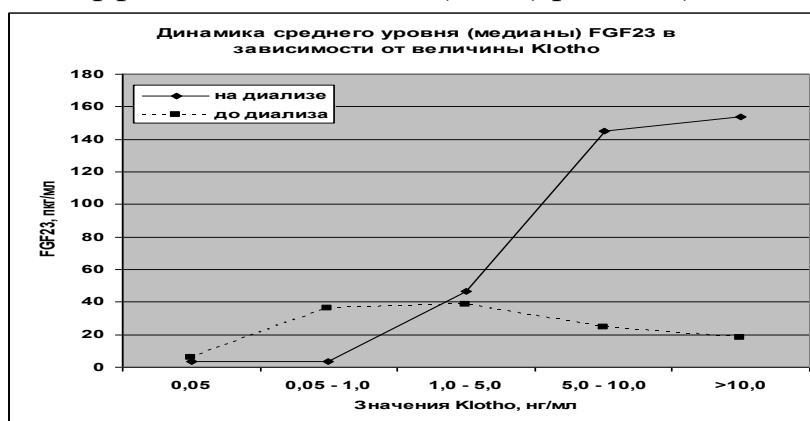


Рисунок 5. Динамика среднего уровня FGF23 (Me) в зависимости от концентрации Klotho среди пациентов с ХБП 2-5 стадии ($p=0,01$) и пациентов с ХБП 5(Д) стадии ($p < 0,001$).

По результатам анализа зависимости FGF23 и Klotho от сывороточного уровня P и Ca было выявлено, что у обследуемых пациентов с ХБП 5(Д) стадии максимальные концентрации FGF23 и Klotho определялись при уровне $P \leq 1,7$ ммоль/л, а минимальные при уровне $P > 1,7$ ммоль/л (FGF23: $p=0,43$; Klotho: $p=0,15$). При стратификации пациентов по уровню общего Ca сыворотки, максимальные концентрации FGF23 и Klotho были определены при уровне $Ca > 2,4$ ммоль/л, а минимальные - при уровне $Ca < 2,15$ ммоль/л (FGF23: $p=0,31$; Klotho: $p=0,55$). В результате изучения сочетанного влияния Ca и P на уровни FGF23 и Klotho было установлено, что наибольшие лабораторные значения FGF23 и Klotho наблюдались как в подгруппе пациентов с уровнем $P > 1,7$ ммоль/л и общего $Ca > 2,4$ ммоль/л, так и в подгруппе пациентов с уровнем $P \leq 1,7$ ммоль/л и общего $Ca \leq 2,4$ ммоль/л (FGF23: $p= 0,76$; Klotho: $p=0,48$).

При исследовании концентраций FGF23 и Klotho в зависимости от возраста у пациентов с ХБП 2-5 стадии установлено, что по мере увеличения

возраста от <30 к 64 годам отмечается рост уровня FGF23 ($p=0,76$) и снижение уровня Klotho ($p=0,53$), хотя полученные результаты не имеют статистической достоверности, что также требует проведения дальнейшего исследования на выборке большего объема.

В ходе исследования также установлено, что по мере увеличения длительности лечения ГД (рис.6) определяется тенденция к росту МКР (TRAP: $p=0,18$; CrossLaps: $p=0,04$), OPG ($p=0,03$) и снижению МКО (OC: $p=0,18$; CИCP: $p=0,03$), что позволяет предположить, что стаж лечения ГД более 5 лет может являться фактором риска прогрессирования МКН у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

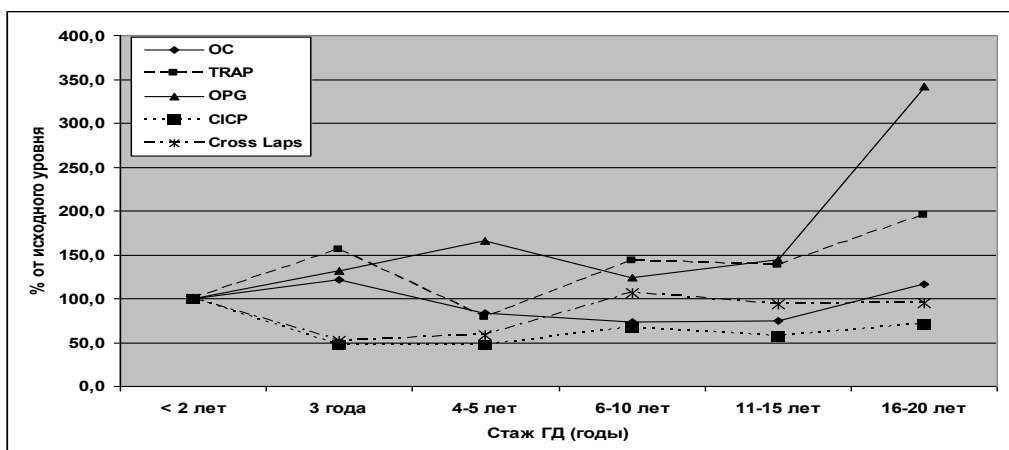


Рисунок 6. Сравнение медиан лабораторных показателей OC ($p=0,18$), OPG ($p=0,03$), TRAP ($p=0,18$), CИCP ($p=0,03$) и CrossLaps ($p=0,04$) у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, в зависимости от стажа лечения гемодиализом.

Установлено, что при длительности терапии ГД более 10 лет (рисунок 7) отмечается тенденция к увеличению концентраций FGF23 и Klotho (FGF23: $p=0,19$; Klotho: $p=0,23$), и снижению уровня 25(OH)Д ($p=0,10$).

При проведении корреляционного анализа как среди пациентов с ХБП 2-5 стадии, так и среди пациентов с ХБП 5(Д) стадии, статистически значимых корреляционных связей между ПТГ, Ca, P, 25(OH)Д выявлено не было. Установлено, что возраст, благодаря наличию многочисленных статистически значимых взаимосвязей с маркерами костного обмена, играет роль в развитии МКН только среди пациентов, получающих лечение ГД ($p<0,05$). В отношении биомаркеров FGF23 и Klotho: среди пациентов с ХБП 5(Д) стадии прямая корреляция между ними определялась вне зависимости от пола ($r=0,80$; $p<0,05$), тогда как у пациентов с ХБП 2-5 стадии - только среди мужчин ($r=0,52$; $p<0,05$). В обеих группах пациентов статистически значимой корреляции между FGF23-Klotho и Ca, P, а также ПТГ выявлено не было. При исследовании взаимосвязи между FGF23 и Klotho с маркерами костного ремоделирования обнаружена положительная корреляция между

Klotho и TRAP ($r=0,54$; $p<0,05$), а также FGF23 и TRAP ($r=0,41$; $p<0,05$) только среди пациентов с ХБП 2-5 стадии.

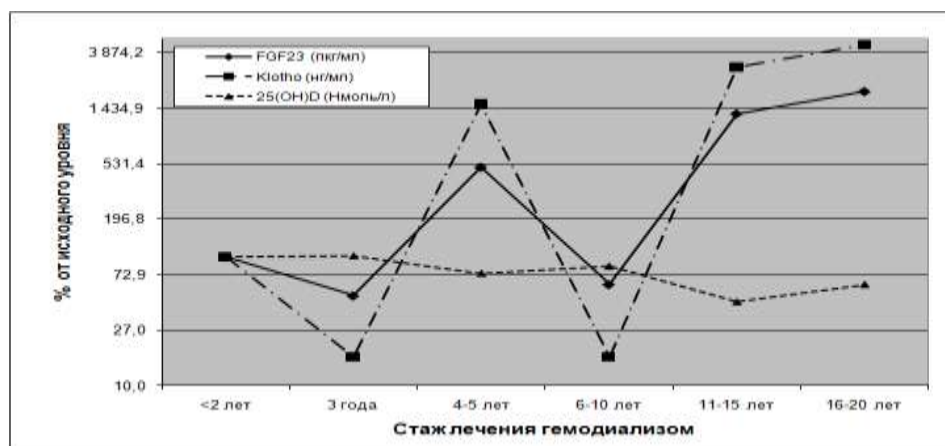


Рисунок 7. Сравнение медиан лабораторных показателей FGF23 ($p=0,19$), Klotho ($p=0,23$) и 25(OH)Д ($p=0,10$) у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, в зависимости от стажа лечения гемодиализом. Медиана каждого показателя при продолжительности лечения гемодиализом менее 2-х лет принята за исходный уровень, равный 100%.

По результатам исследования между МКО и МКР положительная корреляция ($p<0,05$) была выявлена в обеих группах пациентов. Среди пациентов с ХБП 2-5 стадии в паре показателей: CrossLaps - CИСР ($r=0,60$), ОС - CИСР ($r=0,57$), ОС - CrossLaps ($r=0,88$). Среди пациентов с ХБП 5 (Д) стадии в паре показателей: TRAP-CrossLaps ($r=0,58$), TRAP-ОС ($r=0,44$), TRAP-CИСР ($r=0,55$), CrossLaps-CИСР ($r=0,57$), ОС-CИСР ($r=0,47$). Кроме того, статистически значимая положительная корреляция была выявлена между ПТГ и МКР как среди пациентов с ХБП 2-5 стадии (ПТГ- CrossLaps: $r=0,56$ ($p<0,05$)), так и среди пациентов с ХБП 5(Д) стадии (ПТГ-CrossLaps: $r=0,64$ ($p<0,05$); ПТГ-TRAP: $r=0,52$ ($p<0,05$)).

При изучении показателей костного обмена у пациентов с ХБП 5(Д) стадии в зависимости от уровня ПТГ установлено, что увеличение ПТГ от < 150 до > 300 пг/мл ассоциировано с ростом МКР (TRAP: $p=0,003$; CrossLaps: $p=0,002$) и МКО (CИСР: $p=0,009$; ОС: $p=0,009$). Выявлено, что 80 % исследуемых пациентов ($n=40$) на ГД имели уровень ПТГ > 300 пг/мл и были отнесены к группе с высокой скоростью костного обмена. При уровне ПТГ < 150 пг/мл, что составило 10% исследуемых пациентов, определялись низкие уровни как МКР (TRAP: $p=0,003$; CrossLaps: $p=0,002$), так и МКО (CИСР: $p=0,009$; ОС: $p=0,009$), что, вероятно, обусловлено уменьшением количества и активности остеокластов и остеобластов на фоне развития низкообменной остеодистрофии. Пациенты, у которых уровень ПТГ определялся в пределах 150-300 пг/мл, демонстрировали промежуточные значения МКР и МКО.

Принимая во внимание наличие взаимосвязей между исследуемыми показателями МКР и МКО, а также силу корреляции - в качестве дополнительной оценки состояния костного обмена у пациентов с ХБП 2-5 и 5(Д) стадии предлагается использовать TRAP и СІСР. Данный выбор обусловлен тем, что TRAP - является маркером качественной и количественной характеристики только остеокластов, отражающим интенсивность костной резорбции, имеет корреляцию с гистоморфометрическими параметрами костной резорбции [Намана Т., 2009] и в отличие от других МКР - не зависит от функционального состояния почек [Novakovic N., 2007; Сергеева Н.С., 2012]. В качестве маркера костеобразования был выбран СІСР ввиду наличия информации о доказанной корреляции между темпами костеобразования по данным костной биопсии и концентрацией СІСР в сыворотке крови [Побел Е.А., 2012].

При проведении инструментального обследования у пациентов с ХБП 5(Д) стадии по результатам УЗИ - ГПЩЖ была выявлена у 30% пациентов. Установлено, что при наличии ГПЩЖ определялись более высокие концентрации FGF23 и Klotho, а также дефицит витамина Д, что представлено в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения (Me (Q₁; Q₃)) маркеров костного обмена в зависимости от наличия/отсутствия гиперплазии ПЩЖ у пациентов с ХБП 5(Д) стадии

Показатель	Наличие ГПЩЖ (n=12)	Отсутствие ГПЩЖ (n=28)	p
Стаж ГД*, лет	13,7 ± 1,1	6,3 ± 0,8	0,0001
P, ммоль/л	2,1 (1,7; 2,3)	2,1 (1,8; 2,5)	0,41
Ca общ., ммоль/л	2,1 (2,0; 2,5)	2,2 (2,1; 2,3)	0,61
ПТГ, пмоль/л	73,6 (44,1; 92,8)	61,3 (38,5; 88,8)	0,41
FGF23, пкг/мл	99,6 (6,6; 147,8)	22,5 (4,4; 163,9)	0,42
Klotho, нг/мл	3,8 (1,2; 14,3)	2,4 (0,05; 15,8)	0,57
25(ОН)Д, нмоль/л	29,9 (25,0; 48,0)	38,4 (27,8; 56,6)	0,46
ОС, нг/мл	252,8 (209,9; 286,5)	299,1 (186,3; 335,4)	0,43
TRAP, Ед\л	7,5 (4,1; 9,9)	5,0 (3,2; 6,4)	0,07
OPG, пг\мл	225,0 (150,0; 495,0)	200 (165,0; 280,0)	0,59
СІСР, нг\мл	159,0 (129,6; 198,6)	124,8 (102,0; 163,8)	0,04
CrossLaps, нг/мл	3,4 (2,4; 3,4)	2,4 (1,5; 3,3)	0,06

Причем, было установлено, что уровень FGF23 при наличии ГПЩЖ был более, чем в 4 раза выше, по сравнению с пациентами, у которых ГПЩЖ выявлено не было. Исходя из выше представленных данных, определение FGF23 и Klotho в динамике у пациентов с ХБП 5(Д) стадии, имеющих ГПЩЖ, могло бы служить индикатором развития рефрактерного ВГПТ, а

динамический рост этих маркеров, возможным, показанием для хирургической коррекции ВГПТ. Кроме того, пациентов, имеющих ГПЦЖ можно отнести к группе риска по развитию повышенной хрупкости костей в связи с определением более высоких уровней МКР (TRAP:p=0,07; CrossLaps:p=0,06) и OPG (p=0,59).

По результатам ЭХО-КС установлено, что 30% обследуемых пациентов с ХБП 5(Д) стадии имели КСК. В отсутствии значимых различий в показателях P (p=0,84) и Ca (p=0,92) сыворотки, у пациентов с наличием КСК отмечались несколько более высокие уровни FGF23 (p=0,15) и Klotho (p=0,21), а также дефицит 25(ОН)Д (p=0,34). При определении уровня ПТГ, статистически значимого различия между группами пациентов с наличием КСК и отсутствием КСК выявлено не было, хотя более высокие его уровни определялись также среди пациентов с выявленной КСК (p=0,39). Среди пациентов с выявленной КСК регистрировались несколько более высокие уровни МКО (OC:p=0,33; СІСР:p=0,29), МКР (TRAP:p=0,04; CrossLaps:p=0,41) и OPG (p=0,04) (таблица 3).

Таблица 3

Средние значения (Me (Q₁; Q₃)) маркеров костного обмена у пациентов с ХБП 5(Д) стадии в зависимости от наличия/отсутствия кальцификации сердечных клапанов (КСК)

Показатель	Наличие КСК (n=11)	Отсутствие КСК (n=29)	p
Стаж ГД*, лет	12,3 ± 1,7	7,1 ± 0,9	0,01
P, ммоль/л	2,1 (1,9; 2,4)	2,1 (1,7; 2,4)	0,84
Ca общ., ммоль/л	2,2 (2,1; 2,4)	2,2 (2,1; 2,3)	0,92
ПТГ, пмоль/л	78,2 (36,6; 93,8)	61,1 (42,0; 91,4)	0,39
FGF23, пкг/мл	138,1 (7,2; 208,9)	15,1 (4,9; 66,6)	0,15
Klotho, нг/мл	7,18 (2,3; 18,4)	1,3 (0,05; 10,2)	0,21
25(ОН)Д, нмоль/л	28,3 (26,1; 51,9)	38,7 (27,3; 56,7)	0,34
OC, нг/мл	299,1 (265,7; 325,7)	266,7 (202,7; 333,1)	0,33
TRAP, Ед\л	7,6 (4,7; 9,7)	4,9 (3,4; 6,4)	0,04
OPG, пг\мл	240,0 (200,0; 470,0)	190,0 (150,0; 260,0)	0,04
СІСР, нг\мл	153,6 (110,4; 195,6)	133,2 (114,0; 164,4)	0,29
CrossLaps, нг/мл	3,0 (2,2; 3,4)	2,4 (1,7; 3,4)	0,41

*- результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (M ± m).

Полученные результаты свидетельствуют о непосредственном участии FGF23 и Klotho в механизмах внекостной кальцификации не зависимо от фосфорно-кальциевого обмена. Установлено, что у пациентов с ХБП 5(Д) стадии развитие КСК ассоциировано: с длительным стажем лечения ГД, повышением уровней FGF23 и Klotho, низким уровнем витамина Д, а также ускорением процессов костного ремоделирования. Принимая во внимание тот

факт, что патология сердечно-сосудистой системы является лидирующей причиной смерти пациентов на диализе - с целью оценки риска развития КСК целесообразным является проведение мониторинга уровней FGF23 и Klotho, а также маркеров костного ремоделирования у пациентов с ХБП 5(Д) стадии.

По результатам денситометрии у 27% пациентов с ХБП 5(Д) стадии был диагностирован ОП и у 51% - остеопения. Средний возраст, при котором регистрировался и ОП и нормальные показатели МПКТ, был примерно одинаковым и составлял менее 65 лет. Установлено, что фактор риска развития ОП в общей популяции - возраст старше 65 лет - является не приемлемым для пациентов с ХБП 5(Д) стадии. Кроме того, определено, что лабораторные показатели сывороточного P (p=0,54) и общего Ca (p=0,97), также, как и длительность лечения ГД (p=0,49) существенно не влияют на показатели МПКТ (таблица 4).

Таблица 4

Средние значения (Me (Q₁; Q₃)) лабораторных показателей костного обмена у пациентов ХБП 5(Д) стадии в зависимости от МПКТ (n=37)

Показатель	Нормальная МПКТ (n=8)	Остеопения (n=19)	Остеопороз (n=10)	p
Возраст*, лет	46,25 ± 4,52	55,21 ± 3,48	47,8 ± 4,4	0,24
Стаж ГД*, лет	8,9 ± 2,2	8,5 ± 1,5	6,0 ± 1,3	0,49
P, ммоль/л	2,3 (2,1; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,5)	0,54
Ca общ., ммоль/л	2,2 (2,0; 2,4)	2,2 (2,1; 2,4)	2,2 (2,1; 2,4)	0,98
ПТГ, пмоль/л	66,7 (27,1; 80,3)	60,9 (43,5; 79,0)	80,6 (49,1; 93,8)	0,62
FGF23, пкг/мл	144,4 (57,3; 190,5)	29,9 (2,9; 136,6)	10,4 (3,8; 144,9)	0,08
Klotho, нг/мл	12,6 (4,9; 28,7)	2,3 (0,05; 15,2)	0,3 (0,05; 4,6)	0,05
25(ОН)Д, нмоль/л	29,9 (26,5; 38,4)	38,1 (23,8; 56,7)	48,3 (28,6; 62,5)	0,24
ОС, нг/мл	267,1(217,8; 342,2)	314,6(209,1; 337,6)	268,1(202,7; 299,0)	0,32
TRAP, Ед/л	4,0 (3,2; 6,9)	6,5 (4,7; 9,3)	4,8 (3,9; 5,8)	0,14
OPG, пг/мл	185,0(145,0; 260,0)	190,0(150,0; 470,0)	210,0(190,0; 240,0)	0,82
СICP, нг/мл	151,2(112,2; 180,0)	138,0(110,4; 181,2)	130,8(121,2; 164,4)	0,96
CrossLaps, нг/мл	2,2 (1,1; 3,3)	2,5 (1,7; 3,2)	3,4 (2,4; 3,4)	0,07

*- результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (M ± m).

Выявлено, что снижение МПКТ до остеопоретического уровня у пациентов с ХБП 5(Д) стадии ассоциировано со снижением концентраций FGF23 (p=0,08) и Klotho (p=0,05), а также повышением концентрации МКР (TRAP и CrossLaps).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХБП 5(Д) стадии определяемая по критериям ВОЗ степень потери МПКТ недооценивает риск развития переломов и требует проведения дополнительных методов исследования – определения маркеров костного ремоделирования.

2. Определение уровней TRAP и СІСР может быть использовано для уточнения состояния минерально-костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП (2-5, 5(Д)).

3. Мониторинг определения концентрации FGF23 и Klotho у пациентов с ХБП 5(Д) стадии может быть использован в качестве индикатора развития резистентного вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации сердечных клапанов, а уровень ПТГ может быть рассмотрен в качестве дополнительного маркера активности остеокластов, в связи с наличием прямой корреляции с маркерами костной резорбции ($p < 0,05$).

4. К индикаторам снижения МПКТ до остеопоретического уровня у пациентов с ХБП 5(Д) стадии можно отнести: повышение в сыворотке крови уровней маркеров костной резорбции (TRAP и CrossLaps), снижение концентрации FGF23 и Klotho, наличие гиперплазии паращитовидных желез, но не показатели минеральной плотности костной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение в сыворотке крови дополнительных маркеров костного обмена TRAP, СІСР, FGF23 и Klotho является целесообразным для улучшения диагностики минерально-костных нарушений у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе, получающих лечение гемодиализом.

2. Следует учитывать, что динамическая оценка концентраций FGF23 и Klotho у пациентов с ХБП 5(Д) стадии может служить индикатором развития резистентного вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации сердечных клапанов.

3. При выборе тактики ведения больных с ХБП 5(Д) стадии, имеющих нормальные показатели МПКТ по данным денситометрии, следует ориентироваться на динамику концентраций маркеров костной резорбции (TRAP, Crosslaps), уровней ПТГ, FGF23, Klotho и на наличие гиперплазии паращитовидных желез. Необходимо учитывать, что определение МПКТ не прогнозирует риск развития переломов в данной популяции пациентов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Л.М. Хейфец, А.В. Зуев, В.А. Стратегопуло // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2012.- Т. 2, №8 (129).- С.25-29.

2. Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз – актуальные проблемы современной медицины / О.Ю. Барышева, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), Л.М. Хейфец, А.В. Зуев, В.А. Стратегопуло // Медицинский академический журнал. Приложение. Материалы II Всероссийской науч.конф.молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия».-12-14 ноября 2012 г.- С. 226-228.

3. Проблема кальцифицирующей уремиической артериолопатии у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, А.В. Зуев, Д.Г. Демьяненко, О.В. Захарова, М.В. Бутенко, Я.Э.Хмелевская, А.С. Хенкина, Л.М. Хейфец, В.А. Стратегопуло // В сб.: Всероссийский конгресс терапевтов к 180-летию выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина. Науч.-практ. конф. с международным участием.- М., 2012.- С.73-74.

4. Влияние минерально - костных нарушений на развитие кардиоваскулярных осложнений хронической болезни почек / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), Л.М. Хейфец, А.В. Зуев, В.А. Стратегопуло // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», г. Днепропетровск, Украина.- 22-23 березня 2013.- С.59-65.

5. Проблема кальцифицирующей уремиической артериолопатии у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, А.В. Зуев, Д.Г. Демьяненко, О.В. Захарова, М.В. Бутенко, Я.Э. Хмелевская, А.С. Хенкина, Л.М. Хейфец, В.А. Стратегопуло // Клиническая больница.-2013.-№1 (04).- С. 96-98.

6. Новые перспективы в лечении минерально-костных нарушений при хронической болезни почек: фокус на FGF23 / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), А.В. Зуев, В.А. Стратегопуло, О.Ю. Барышева, Л.М. Хейфец // Современная медицина: традиции и инновации. Сборник научных статей Петрозаводского государственного университета под редакцией А.Н. Полторака, А.Т. Балашова, Т.О. Волковой. – Петрозаводск, 2013.- С.174-184.

7. Актуальные вопросы нефрологии. Хроническая болезнь почек. / О.Ю. Барышева, Л.М. Хейфец, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина) // Учебно-методическое пособие. - Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2013.- 3бс.

8. Актуальные вопросы нефрологии: минерально-костные нарушения при хронической болезни почек / О.Ю. Барышева, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина) // Учебно-методическое пособие. - Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2016. – 28с.

9. Новые биомаркеры минерально-костных нарушений при хронической болезни почек – акцент на FGF23 и фактор Klotho / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Л.М. Хейфец, А.В. Зуев, В.А. Стратегопуло, И.Е. Малышева // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2014.- № 4 (141).- С. 52-56.

10. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Н.Н. Везикова, Л.М. Хейфец // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2014.- № 3.- С. 102-109.

11. Causes of the increased cardiovascular risk in chronic kidney diseases / V.V. Marasaev, O.Yu. Barysheva, A.A. Melentyeva (A.A. Voronina), I.E. Malysheva // Journal of Biomedical Technologies. – 2014. - № 2.- С.1-9.

12. Что влияет на развитие и течение диализной полиневропатии? / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, И.М. Шабалина, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), А.М. Дороженко // Российский журнал боли. -2014.-№3-4.-С. 37-39

13. Повышение риска кардиоваскулярных событий при хронической болезни почек: патогенетические механизмы, возможности коррекции / О.Ю. Барышева, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), Л.М. Хейфец, А.Т. Балашов // CardioСоматика.- 2014.- № 3-4.- С. 54-60.

14. Минерально-костные нарушения у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева // Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития, материалы международного форума.- Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2014.- С. 65-68.

15. Факторы влияния на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. - 2015.- № 6 (151).- С. 60-66.

16. Динамика лабораторных показателей минерально-костных нарушений при различных стадиях хронической болезни почек / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова // Сборник тезисов XV Юбилейной северно-западная науч.-практ. конференции Дни ревматологии в Санкт-Петербурге, 2015.- С.103-107.

17. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза / О.Ю. Барышева, И.М. Марусенко, Н.Н. Везикова, А.А. Мелентьева (А.А. Воронина) // Фарматека. - 2017.- №3.- С. 35-40.

18. Определение маркеров костного метаболизма у пациентов с хронической болезнью почек / А.А. Мелентьева (А.А. Воронина), О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова // Вестник Кольского научного центра РАН.- 2017.- №4.- С.91-97.

19. The role of FGF23 and Klotho in mineral metabolism in patients receiving treatment by hemodialysis / A.A. Melenteva (A.A. Voronina), O.Yu. Barysheva, G.P. Tihova // Young biologists science week-2017/ YBSW-2017. Proceedings of the International conference. 20-25 November 2017 (Petrozavodsk, Karelia, Russia). - Petrozavodsk, 2017.- P.312-324.

20. Факторы, определяющие минеральную плотность костной ткани и риск переломов у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии / А.А. Воронина, О.Ю. Барышева, А.П. Спасова // Сборник тезисов Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2020». – Санкт-Петербург, 2020. - С.45-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГПТ	вторичный гиперпаратиреоз
ГД	гемодиализ
ГПЩЖ	гиперплазия паращитовидных желез
ДХА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИФА	иммуноферментный анализ
КСК	кальцификация сердечных клапанов
МКН	Минеральные и костные нарушения
МКН-ХБП	Минеральные и костные нарушения при ХБП
МКО	маркеры костеобразования
МКР	маркеры костной резорбции
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
ПТГ	паратиреоидный гормон
ОП	остеопороз
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ХБП	хроническая болезнь почек
Са	кальций
СICP	С-терминальные пропептиды коллагена 1 типа
CrossLaps	С - концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена 1 типа
FGF23	фактор роста фибробластов 23 типа
Klotho	Клото
ОС	остеокальцин
OPG	остеопротегерин
Р	фосфор
TRAP	активная изоформа 5 b тартрат - резистентной кислой фосфатазы
25(ОН)Д	витамин Д

Подписано к печати 17.03.2021 г.
 Формат 60 × 84 1/16. Бумага офсетная.
 Гарнитура Таймс. Усл.-п. л. 1.
 Заказ №
 Отпечатано в типографии