Клинические практические рекомендации K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек

Оригинал был опубликован
в American Journal of Kidney Diseases,
том 42, приложение 3, октябрь 2003 года.

Все авторские права принадлежат
Американскому Национальному Почечному Фонду
(American National Kidney Foundation©), 2003.
Все права защищены.

Перевод с английского – С.В. Лашутин
Редакторы перевода – Е.В. Захарова, А.М. Андрусев, И.В. Островская

Настоящее издание поддержано неограниченным образовательным грантом компании AMGEN

Редакция журнала «Нефрология и диализ» информирует читателей о том, что в настоящее время готовится к публикации новое издание Руководства по кальциево-фосфорному обмену при заболеваниях почек (KDIGO).

Однако, по мнению редакции, публикуемые Рекомендации остаются по-прежнему актуальными для ежедневной клинической практики нефрологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические практические рекомендации K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек

Список таблиц 1

Названия рисунков 2

Алгоритмы 3

Акронимы и аббревиатуры 4

Члены Рабочей группы 5

Предисловие 7

Введение 10

Утверждения рекомендаций 12

Общие сведения 29

Методы анализа литературы 45

Клинические практические рекомендации 52

Рекомендация 1. Оценка метаболизма кальция и фосфора 52
Рекомендация 2. Диагностика патологии скелета, связанной с ХЗП 57
Рекомендация 3. Оценка уровня сывороточного фосфора 61
Рекомендация 4. Диетическое ограничение фосфора у больных с ХЗП 63
Рекомендация 5. Применение фосфат-связывающих препаратов при ХЗП 70
Рекомендация 6. Кальций сыворотки и фосфорно-кальциевое произведение 77
Рекомендация 7. Профилактика и лечение недостаточности и выраженного дефицита витамина D у больных с ХЗП 85
Рекомендация 8. Лечение витамином D больных с ХЗП 89
Рекомендация 8А. Лечение активным витамином D больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП 89
Рекомендация 8В. Лечение витамином D диализных больных (5-я стадия ХЗП) 93
Рекомендация 9. Концентрация кальция в диализате 99
Рекомендация 10. β_2-микроглобулиновый амилоидоз 102
Рекомендация 11. Перегрузка алюминием и алюминиевая интоксикация при ХЗП 108
Рекомендация 12. Лечение алюминиевой интоксикации 117
Рекомендация 13. Лечение патологии скелета при ХЗП 124
Рекомендация 13А. Ассоциированная с гиперпаратиреозом (высокообменная) и смешанная (высокообменная с дефектом минерализации) болезни кости 124
Рекомендация 13В. Остеомаляция 125
Рекомендация 13С. Адинамическая болезнь кости 126
Рекомендация 14. Паратиреоидэктомия у больных с ХЗП 128
Рекомендация 15. Метаболический ацидоз 130
Рекомендация 16. Костная патология у реципиентов почечного трансплантата 132

Комплексный подход к коррекции метаболизма кости и патологии скелета у больных с ХЗП 142

Краткие биографии членов Рабочей группы 145

Список литературы 149

Полная библиография доказательного отчета 172

Примечания K/DOQI

Эти рекомендации основаны на наиболее достоверной информации, доступной ко времени публикации. Они разработаны для того, чтобы обеспечить врачей информацией и помочь принятию решений. Они не предназначены для определения стандартов медицинской помощи и не должны рассматриваться в качестве таковых. Их не следует интерпретировать как обязательные и исключительные для ведения данной категории больных.

Учет клиницистами индивидуальных особенностей пациента, доступности необходимых для лечения ресурсов и уникальных для конкретного лечебного учреждения или вида медицинской практики ограничений неизбежно ведет к вариабельности этой практики. Каждый профессионал здравоохранения, используя эти рекомендации, берет на себя ответственность за применимость данной рекомендации в условиях конкретной клинической ситуации.

Содержащиеся в этом документе рекомендации для будущих исследований носят общий характер и не подразумевают конкретного протокола.

При цитировании этого документа предлагается использовать следующий формат:
National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease*. Am J Kidney Dis 42: S1–S202, 2003 (suppl 3)

Эти рекомендации, так же как и другие рекомендации K/DOQI, можно найти в Интернете по адресу: www.kdoqi.org

Разработка Клинических практических рекомендаций K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек поддерживается неограниченным образовательным грантом от Abbott Renal Care.

Abbott Laboratories

Дополнительная поддержка была получена от Amgen Inc. и Genzyme Therapeutics.

AMGEN® genzyme

Национальный Почечный Фонд США выражает искреннюю признательность учредителю и главному спонсору K/DOQI – Amgen Inc.

Список таблиц

Таблица 1. Стадии хронических заболеваний почек 10
Таблица 2. Основные виды нарушений минерального обмена при почечной недостаточности 29
Таблица 3. Факторы, влияющие на уровень сывороточного фосфора при ХЗП 36
Таблица 4. Биологические последствия дефицита витамина D и его метаболитов 37
Таблица 5. Возможные причины разновидностей костной патологии среди больных с хроническими заболеваниями почек 38
Таблица 6. Факторы, которые могут предрасполагать к кальцификации мягких тканей при 4-й и 5-й стадиях ХЗП 41
Таблица 7. Шаги по разработке рекомендаций по патологии скелета 46
Таблица 8. Итоговая сводка поиска статей 47
Таблица 9. Доказательная база отчета 48
Таблица 10. Оценка методологического качества 49
Таблица 11. Оценка пригодности 49
Таблица 12. Пример таблицы обзора качества исследования 50
Таблица 13. Рейтинг убедительности утверждений 51
Таблица 14. Частота измерения ПТГ и кальция/фосфора по стадиям ХЗП 52
Таблица 15. Целевой диапазон интактного ПТГ в плазме по стадиям ХЗП 53
Таблица 16. Факторы, распространенные у больных с ХЗП, влияющие на тип остеодистрофии 58
Таблица 17. Факторы, не связанные с ХЗП, которые могут оказывать влияние на метаболизм кости у больных с ХЗП 58
Таблица 18. Часто используемые гистоморфометрические показатели 59
Таблица 19. Побочные эффекты, связанные с ограничением фосфора в пище, и частота их распространения 66
Таблица 20. Содержание фосфора в продуктах питания, богатых белком 68
Таблица 21. Порядок расчета начального назначения фосфат-связывающих препаратов 72
Таблица 22. Фосфат-связывающие препараты (ФСП) 74
Таблица 23. Адекватные и верхние уровни потребления кальция для здоровых людей в зависимости от возраста 79
Таблица 24. Содержание кальция в общедоступных кальцийсодержащих ФСП 79
Таблица 25. Факторный анализ для определения потребности в кальции у взрослых в возрасте 19–30 лет 82
Таблица 26. Рекомендуемая терапия при различной степени недостаточности витамина D у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП 85
Таблица 27. Сывороточные уровни ПТГ, кальция и фосфата, требующие начала пероральной терапии стеролами витамина D, и рекомендуемые начальные дозы препаратов у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП 90
Таблица 28. Рекомендуемые начальные дозы стеролов витамина D в зависимости от сывороточных уровней интактного ПТГ, кальция, фосфора и Ca-P-произведения 93
Таблица 29. Влияние диализных мембран на развитие клинических или рентгенологических симптомов β_2-микроглобулинового амилоидоза 105
Таблица 30. Итоговые результаты влияния различных диализных мембран на сывороточные уровни β_2-микроглобулина 106
Таблица 31. Нарушения, связанные с интоксикацией алюминием: характеристика, причины и анализ лечения 110
Таблица 32. Частота измерения сывороточных уровней общего CO_2 131
Таблица 33. Частота измерения кальция, фосфора, ПТГ и общего CO_2 после трансплантации почки 132
Таблица 34. Коммерчески доступные препараты для восполнения фосфатов 137

Названия рисунков

Рисунок 1. Патогенез нарушений минерального обмена и патологии скелета при ХЗП 33
Рисунок 2. Изменения общего сывороточного кальция и неорганического фосфора, наблюдавшиеся у 11 больных с уремией до и после субтотальной паратиреоидэктомии 37
Рисунок 3. Пример анализа итоговой кривой ROC 51
Рисунок 4. График, показывающий зависимость между сывороточными уровнями и-ПТГ и клиренсом креатинина, по данным Martinez и соавт. (1997) 53
Рисунок 5. Итоговые ROC, полученные из 4 отдельных исследований, оценивающих диагностические характеристики эрозий, выявленных рентгенологически, для диагностики фиброзного остеита 54
Рисунок 6. График, показывающий зависимость между распространенностью остеопороза и величиной СКФ, по данным Rix и соавт. (1999) 54
Рисунок 7. Итоговая ROC по данным 5 индивидуальных исследований, оценивающих диагностическое значение уровней и-ПТГ для диагноза высокообменной болезни кости 55
Рисунок 8. Итоговая ROC по данным 5 отдельных исследований, оценивающих диагностические характеристики уровней и-ПТГ для диагноза низкообменной болезни кости 56
Рисунок 9. Зависимость между сывороточным фосфором и клиренсом креатинина 64
Рисунок 10. Метаанализ выраженности влияния ацетата и карбоната кальция на уровень фосфора в сыворотке 73
Рисунок 11. Метаанализ выраженности гиперкальциемического эффекта карбоната кальция по сравнению с другими ФСП 75
Рисунок 12. Сравнительный метаанализ влияния перорального и внутривенного путей введения кальцитриола на супрессию ПТГ 95
Рисунок 13. Итоговое отношение шансов диагностики β_2-микроглобулинового амилоидоза в зависимости от продолжительности лечения диализом 107
Рисунок 14. Индивидуальные исследования и влияние терапии ДФО на скорость образования кости 120
Рисунок 15. Индивидуальные исследования и влияние терапии ДФО на площадь окрашенной на алюминий поверхности кости 120
Рисунок 16. Размеры влияния и 95% ДИ для РКИ и ретроспективных исследований распространенности аваскулярного некроза 140

Алгоритмы

Алгоритм 1. Терапия витамином D при ХЗП (стадии 3 и 4) ... 86
Алгоритм 2. Лечение больных с ХЗП (стадии 3 и 4) активными стеролами витамина D ... 91
Алгоритм 3. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного кальция ... 94
Алгоритм 4. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного фосфора ... 95
Алгоритм 5. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях интактного ПТГ ... 96
Алгоритм 6. Оценка алюминиевой нейротоксичности ... 111
Алгоритм 7. Оценка нарушений, связанных с алюминием: анализ ДФО-теста и последующего лечения ДФО ... 112
Алгоритм 8. Лечение ДФО при повышении P_{Al} ≥300 мкг/л ... 118
Алгоритм 9. Лечение ДФО при повышении P_{Al} 50–300 мкг/л ... 119
Алгоритм 10. Стадии 3 и 4 ХЗП ... 143
Алгоритм 11. Стадия 5 ХЗП (на диализе) ... 144

Акронимы и аббревиатуры

ABD	АБК	Адинамическая болезнь кости Adynamic bone disease
ACI	ИКА	Индекс кальцификации аорты
ADHR	АДГР	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит
AIs	АП	Адекватное потребление
APD	АГП	Аминогидроксипропилидин
AVN	АВН	Аваскулярный некроз
$A\beta_2M$	β_2МА	β_2-микроглобулиновый амилоидоз
BCG	БКЗ	Метод определения альбумина с помощью красителя бромокрезоловый зеленый Bromocresol green method
BFR	СОК	Скорость образования кости Bone formation rate
BMD	МПК	Минеральная плотность кости
BW	МТ	Масса тела
CaR		Кальций-чувствительный рецептор Calcium-sensing receptors
CAPD	ПАПД	Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
CCR	КК	Клиренс креатинина
CI	ДИ	Доверительный интервал
CKD	ХЗП	Хронические заболевания почек
DBP	ДСБ	Витамин D-связывающий белок
DEXA	ДРА	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (или денситометрия)
DFO	ДФО	Дефероксамин (десфераль)
DOQI	ДОКИ	Инициатива качества лечения диализом Dialysis Outcomes Quality Initiative
DRA	ДА	Диализный (связанный с диализом) амилоидоз
DRI	ЭПР	Эталонный пищевой рацион Dietary Reference Intake
EBCT	ЭЛКТ	Электронно-лучевая компьютерная томография Electron beam computed tomography
ESRD	ТПН	Терминальная почечная недостаточность End stage renal disease
GFR	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации Glomerular filtration rate
ICMA	ИХММ	Иммунохемилюминометрический метод Immunochemiluminometric assay
IRMA	ИРМА	Иммунорадиометрический метод Immunoradiometric assay
K/DOQI	К/ДОКИ	Инициатива качества лечения заболеваний почек Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCV	СОКл	Средний объем клетки Mean cell volume
MDRD		Модификация диеты при заболеваниях почек Modification of Diet in Renal Disease
NKF	НПФ	Национальный Почечный Фонд США National Kidney Foundation
PTH	ПТГ	Паратгормон Parathyroid hormone
QCT	ККТ	Количественная компьютерная томография Quantitative computed tomography
RCT	РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования Randomized controlled trials
RDA	РРП	Рекомендуемый рацион питания Recommended dietary allowance
RDI	РЕП	Рекомендуемое ежедневное потребление Recommended daily intake
ROC		Характеристическая кривая – график, характеризующий диагностическую точность теста Receiver operating characteristics
Tm	Kmax	Максимум для канальцевой реабсорбции Tubular maximum
VDR	ВДР	Рецептор витамина D Vitamin D receptor
VDRE	ВДРЭ	Элемент рецептора витамина D, витамин D-реагирующий элемент Vitamin D receptor element, vitamin D-responsive element
	ПЩЖ	Паращитовидные железы
	ФСП	Фосфат-связывающие препараты Phosphate binders

Клинические практические рекомендации K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек

Состав Рабочей группы

Председатель:
Shaul G. Massry, MD
KECK School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, CA

Вице-председатель:
Jack W. Coburn, MD
VA Greater Los Angeles Healthcare System
Los Angeles, CA

Члены Рабочей группы

Glenn M. Chertow, MD, MPH
University of California San Francisco
San Francisco, CA

Keith Hruska, MD
Barnes Jewish Hospital
St. Louis, MO

Craig Langman, MD
Children's Memorial Hospital
Chicago, IL

Hartmut Malluche, MD
University of Kentucky
Lexington, KY

Kevin Martin, MD, BCh
St. Louis University
St. Louis, MO

Linda M. McCann, RD, CSR, LD
Satellite Dialysis Centers
Rocklin, CA

James T. McCarthy, MD
Mayo Clinic
Rochester, MN

Sharon Moe, MD
Indiana University
Wishard Memorial
Indianapolis, IN

Isidro B. Salusky, MD
UCLA School of Medicine
Los Angeles, CA

Donald J. Sherrard, MD
VA Puget Sound Healthcare System
Seattle, WA

Miroslaw Smogorzewski, MD
University of Southern California
Los Angeles, CA

Kline Bolton, MD
RPA Liaison
University of Virginia
Charlottesville, VA

Группа доказательного обзора литературы ECRI Заседание в Плимуте, Пенсильвания*

Charles Turkelson, PhD, *главный аналитик исследования*
Karyn Tappe, MS, *ведущий аналитик исследования*
Stephen Tregear, PhD, *аналитик исследования*
James Reston, PhD, *аналитик исследования*
Wendy Bruening, PhD, *аналитик исследования*
Mark Monteforte, MD, *аналитик исследования*
Janice Kaczmarek, *координатор проекта*
Vivian Coates, MBA, *вице-президент*

---

* ECRI (ранее the Emergency Care Research Institute – Научно-исследовательский институт неотложной помощи) – некоммерческое агентство по исследованию медицинского обслуживания. Его миссия состоит в улучшении безопасности, качества и рентабельности здравоохранения. ECRI признан лидером среди организаций, работающих в области улучшения качества здравоохранения. – *Примеч. переводчика.*

Члены Консультативного совета K/DOQI

Garabed Eknoyan, MD
Сопредседатель
Adeera Levin, MD, FRCPC
Сопредседатель
Nathan Levin, MD, FACP
Заслуженный сопредседатель

George Bailie, PharmD, PhD
Bryan Becker, MD
Gavin Becker, MD, MBBs
Jerrilynn Burrowes, PhD, RD
Fernando Carrera, MD
David Churchill, MD, FACP
Allan Collins, MD, FACP
Peter W. Crooks, MD
Dick DeZeeuw, MD, PhD
Thomas Golper, MD
Frank Gotch, MD
Antonio Gotto, MD
Roger Greenwood, MSc, MD, FRCP
Joel W. Greer, PhD
Richard Grimm, Jr., MD
William E. Haley, MD
Ronald Hogg, MD
Alan R. Hull, MD
Lawrence Hunsicker, MD
Cynda Ann Johnson, MD, MBA
Michael Klag, MD, MPH
Saulo Klahr, MD
Norbert Lameire, MD
Francesco Locatelli, MD
Sally McCulloch, MSN, RN, CNN
Maureen Michael, BSN, MBA
Joseph V. Nally, MD
John M. Newmann, PhD, MPH
Allen Nissenson, MD
Keith Norris, MD
Gregorio Obrador, MD, MPH
William Owen, Jr., MD
Thakor G. Patel, MD, MACP
Glenda Payne, MS, RN, CNN
Claudio Ronco, MD
Rosa A. Rivera-Mizzoni, MSW, LCSW
Anton C. Schoolwerth, MD
Robert Star, MD
Michael Steffes, MD, PhD
Theodore Steinman, MD
John-Pierre Wauters, MD
Nanette Wenger, MD

Ex-Officio:
Josephine Briggs, MD
Thomas Hostetter, MD

Группа поддержки K/DOQI

Garabed Eknoyan, MD
Сопредседатель
Adeera Levin, MD, FRCPC
Сопредседатель
Nathan Levin, MD, FACP
Заслуженный сопредседатель

Sharon P. Andreoli, MD
Sally Burrows-Hudson, RN
Derrick Latos, MD
Donna Mapes, DNSc, RN
Edith Oberley, MA
Brian J.G. Pereira, MD, DM, MBA
Kerry Willis, PhD

Персонал НПФ по разработке Рекомендаций K/DOQI

Nadine Ferguson
Donna Fingerhut
Anthony Gucciardo
Margaret Klette
Doreen Mallard
Kerry Willis, PhD

Предисловие

Пройдя путь от зарождения в 1960 году до широкого распространения и доступности, диализ обеспечил жизненно важной заместительной терапией миллионы людей с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Достижения в понимании причин прогрессирования хронических заболеваний почек (ХЗП) и их осложнений стимулировали появление методов, замедляющих это прогрессирование. Таким образом, в то время как диализ позволил продлить жизни больных с ТПН, сегодня также стало возможным приостановить прогрессирование заболеваний почек, начинать раньше лечить состояния, связанные с заболеваниями почек, улучшая результаты и качество жизни всех больных с заболеваниями почек задолго до того, как станет необходимой заместительная терапия. Результаты применения новых достижений остаются все еще противоречивыми, что приводит к различиям в результатах лечения.

Возможность улучшения качества оказания помощи всем пациентам с заболеваниями почек и существенного улучшения ее результатов привела в 1995 году к созданию Национальным Почечным Фондом США (NKF) при поддержке образовательного гранта компании Amgen, Inc – Инициативы качества лечения диализом (DOQI). Целью этого проекта стала разработка клинических практических рекомендаций по диализу. С началом их публикации в 1997 году рекомендации DOQI стали оказывать существенное влияние на результаты лечения диализных пациентов [1, 2]. Частота, с которой они цитируются в литературе и становятся центром внимания на национальных и международных симпозиумах, лишь частично отражает их роль и влияние. Полностью рекомендации DOQI были переведены более чем на 20 языков, а избранные главы были переведены еще и на другие языки. Кроме того, рекомендации способствовали разработке и внедрению в практику Управлением финансирования здравоохранения (Health Care Financing Administration), переименованным в Центр государственной медицинской помощи (Center for Medicare and Medicaid Services) [CMS], в Соединенных Штатах основных клинических критериев оказания помощи больным с заболеваниями почек.

Во время разработки DOQI стало очевидным, что для дальнейшего улучшения результатов лечения диализом необходимо улучшить состояние больных, достигших ТПН. И, если идти дальше, то еще больших успехов можно добиться, влияя на лечение с наиболее ранних стадий и по мере прогрессирования заболевания почек: от начала болезни до ТПН, когда становится необходимой заместительная терапия. Именно на этом основании в конце 1999 года совет директоров NKF одобрил предложение о переходе инициативы клинических практических рекомендаций в новую стадию, в которой область ее интересов будет расширена для охвата всего спектра заболеваний почек. Это расширение охвата должно увеличить потенциальное влияние на результаты лечения сотен тысяч диализных больных и миллионов больных с заболеваниями почек, которым может и не потребоваться заместительная терапия. Чтобы отразить эти изменения, слово «dialysis» в аббревиатуре DOQI было заменено словом «disease», и новая инициатива стала называться Инициативой качества лечения заболеваний почек (K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative).

K/DOQI ставят перед собой первостепенные по важности цели и задачи. Первым и основным шагом было принятие решения придерживаться принципов, способствующих успеху DOQI. Первым из этих принципов был принцип разработки рекомендаций, основанных на критической оценке строго научных доказательств. Вторым – в разработке рекомендаций должны были принимать участие специалисты из разных областей. Это было особенно важным, так как расширенный характер новых рекомендаций требовал их одобрения такими специалистами. Третьим – рабочие группы, участвовавшие в разработке рекомендаций, должны обладать правом окончательного решения по изменению их содержания при условии, что рекомендации основаны на доказательствах и что подробно разработаны логические объяснения и доказательная база каждой рекомендации. Наделение полномочиями принятия решений высококвалифицированных экспертов из разных областей делает рекомендации более пригодными клинически и более качественными. Наконец, процесс разработки рекомендаций должен быть открытым для всеобщего обозрения, для того чтобы можно было рассмотреть и обсудить последовательность рассуждений, лежащих в основе каждой рекомендации, до публикации. Предполагается, что такой всеобъемлющий процесс обсуждения вызовет широкое одобрение и поддержку рекомендаций среди профессионалов здравоохранения, поставщиков медицинского оборудования и лекарственных препаратов, менеджеров, организаций и больных.

Для обеспечения целостности рекомендаций K/DOQI было решено, что центральной их частью будет ряд клинических практических рекомендаций по оценке, классификации и стратификации хронических заболеваний почек. Эта первая серия рекомендаций включала: стандартизованную терминологию по оценке и классификации заболеваний почек; рекомендации по надлежащему контролю почечной функции от начала заболевания почек до терминальной стадии; логический подход к классификации заболеваний почек на основании факторов риска и сопутствующих заболеваний; базовые знания по непрерывному уходу и лечению пациентов на всем протяжении ХЗП. Рекомендации по оценке, классификации и стратификации хронических заболеваний почек были опубликованы в феврале 2002 года [3].

Основываясь на стадиях и классификации, предложенных рекомендациями по оценке, классификации и стратификации ХЗП, K/DOQI также включают рекомендации по лечению характерных осложнений. Работа над этими двумя практическими руководствами была начата в 2000 году. Мы с гордостью представляем вашему вниманию одно из этих практических руководств. Рабочая группа при создании рекомендаций изучила более 22 300 потенциально важных статей, более чем 4100 из которых стали предметом предварительного обзора; около 470 статей затем были перенесены в заключительный обзор. Несмотря на то что разработка рекомендаций требовала больших усилий и внимание каждого участника уделялось их детализации и научной обоснованности, это всего лишь продолжающийся обзор литературы и его ратификация гарантирует клиническую применимость и практическую значимость рекомендаций. Настоящие рекомендации – результат трех всесторонних обзоров с включением последовавших комментариев.

Конечно, мы также просим внести ваши предложения по внедрению этих рекомендаций. Будем надеяться, что только что разработанные планы по внедрению этих рекомендаций будут гарантировать такую же клиническую значимость K/DOQI для нефрологов и других специалистов, принимающих участие в лечении заболеваний почек, как DOQI для тех, кто обеспечивает диализную помощь.

От имени Национального Почечного Фонда мы хотели бы отдать должное огромным усилиям и вкладу всех тех, кто сделал возможным создание этих рекомендаций. В частности, мы благодарны: членам Рабочей группы, без неутомимого упорства которых эти рекомендации не были бы составлены; членам Группы поддержки, влияние которых на ежемесячных конференциях способствовало разрешению проблем, с которыми мы сталкивались время от времени; членам Консультативного совета K/DOQI, чьи интуиция и руководство были необходимы для расширения применимости рекомендаций; Amgen, Inc – за дальновидность и предвидение достоинств Инициативы K/DOQI и неограниченное финансирование программы, потребовавшееся для ее запуска в 2000 году; Abbott Renal Care – за видение одной цели с K/DOQI по улучшению ведения больных с ХЗП и за неограниченное финансирование разработки рекомендаций в качестве главного спонсора; Genzyme Therapeutics как дополнительного спонсора – за неограниченное финансирование завершения разработки рекомендаций; и коллектив Национального Почечного Фонда, приписанный к K/DOQI который работал старательно, со вниманием к неисчислимым деталям на каждой стадии разработки рекомендаций и на конференциях.

Особая благодарность Шаулу Массри (Shaul G. Massry), MD, председателю Рабочей группы,

продуктивный вклад которого в понимание особенностей паращитовидных желез, патологии кости и метаболизма фосфатов при ХЗП и личная приверженность K/DOQI обеспечили руководство, интеллектуальную строгость и неоценимую экспертизу в обобщении этих рекомендаций; и ECRI – за обеспечение критической методологической строгости и помощь персоналу в развитии доказательной базы рекомендаций.

В завершение этой большой и продолжительной работы существенный вклад внесли и многие другие специалисты. Назвать имена каждого из них – задача непосильная, однако всем им мы выражаем искреннюю признательность.

Гарабед Экнойян (Garabed Eknoyan), MD,
сопредседатель NKF–K/DOQI

Адира Левин (Adeera Levin), MD,
сопредседатель NKF–K/DOQI

Натан Левин (Nathan W. Levin), MD,
заслуженный сопредседатель NKF–K/DOQI

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения минерального и костного метаболизма часто встречаются у больных с ХЗП. Большой объем данных указывает на то, что эти нарушения ассоциируются с увеличением смертности и заболеваемости. У этих больных отмечаются боли в костях, увеличение частоты переломов костей и деформаций скелета, а также миопатий, мышечных болей и разрывов сухожилий. Гиперфосфатемия, вероятно, также связана с увеличением смертности, а повышенные уровни ПТГ крови также оказывают значительное влияние на функции многих органов.

Важно, что одним из осложнений, привлекающим все большее внимание, стали долговременные эффекты ХЗП на кальцификацию мягких тканей. Кальцификация легких ведет к снижению легочной функции, легочному фиброзу, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и застойной сердечной недостаточности в малом круге. Кальцификация миокарда, коронарных артерий и клапанов сердца приводит к застойной сердечной недостаточности, аритмиям, ишемической болезни сердца и смерти. Сосудистая кальцификация осложняется ишемическими повреждениями, некрозом мягких тканей и создает трудности при трансплантации почки.

Процессы, вызывающие нарушение минерального обмена и болезни кости, начинаются на ранней стадии ХЗП, продолжаются на всем протяжении прогрессирующей потери почечной функции и могут находиться под положительным или неблагоприятным влиянием различных терапевтических процедур, используемых в настоящее время. Таким образом, профилактика нарушений минерального и костного метаболизма и их коррекция на ранних стадиях хронических заболеваний почек чрезвычайно важны для улучшения качества и продолжительности жизни больных ХЗП.

Таблица 1. Стадии хронических заболеваний почек

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)
1	Повреждение почек с нормальной или ↑ СКФ	≥90
2	Повреждение почек с легким ↓ СКФ	60–89
3	Умеренное ↓ СКФ	30–59
4	Тяжелое ↓ СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)

Примечание. Хроническим заболеванием почек считается поражение почек или снижение фильтрации, при котором уровень СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 сохраняется в течение 3 месяцев или дольше. Повреждение почек определяется патологическими отклонениями со стороны почек или маркерами их повреждения, включая отклонения в анализах крови или мочи или в визуализирующих исследованиях.

Настоящие клинические практические рекомендации были разработаны, чтобы обеспечить единый план клинических мероприятий по коррекции этой комплексной проблемы на всех стадиях ХЗП. Стадии ХЗП в рекомендациях определены согласно «Клиническим практическим рекомендациям для хронических заболеваний почек: оценка, классификация и стратификация» (табл. 1).

Целевой популяцией этих рекомендаций являются взрослые лица (18 лет и старше) с ХЗП. В то время как многие из созданных рекомендаций применимы ко всем возрастам, у детей и подростков имеется достаточное количество уникальных проблем. Для направления усилий на решение этих проблем была учреждена педиатрическая подкомиссия Рабочей группы. Набор рекомендаций, адресованных детям и подросткам, будет опубликован отдельно.

Рекомендации основаны на систематическом обзоре литературы вплоть до 1 января 2001 года. Подробно разработаны обоснование и доказательная основа каждой рекомендации. Если все компоненты обоснования рекомендации основывались на опубликованном доказательстве, рекомендация была помечена меткой «Доказано». Когда не существовало определенного доказательства или доказательство считалось неокончательным и либо рекомендация, либо шаги по ее обоснованию основывались на суждении, она была помечена меткой «Мнение». По существу, метку каждой рекомендации определяла доступная литература. В результате из 111 рекомендаций, данных в этом руководстве, около одной трети основаны на доказательствах и две трети – на мнении. Это распределение верно как для рекомендаций, сделанных для больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП, так и для больных с 5-й стадией, которые уже находятся на поддерживающем диализе. В руководстве имеется 8 рекомендаций для реципиентов почечного трансплантата; все они основаны на мнении.

Важно обратить внимание на то, что до публикации основанных на мнении утверждений заключительный черновик рекомендаций был подвергнут всеобъемлющему обзору экспертами, учреждениями и общественностью. Таким образом, цепь умозаключений и положений каждой основанной на мнении рекомендации была доступна для открытого обсуждения, и заключительный опубликованный продукт отражает единодушное мнение профессионалов здравоохранения, провайдеров, менеджеров, организаций, ассоциаций и пациентов.

Никакие клинические практические рекомендации, независимо от строгости их разработки, не могут улучшить результаты оказания помощи больным без плана их реализации. Так как большая часть рекомендаций, сделанных в этом руководстве, основана на мнении, крайне важно, чтобы компонентом их выполнения стала оценка их клинических результатов. Кроме того, недостаток основанной на доказательствах информации в этой области требует, чтобы был запланирован и осуществлен комплексный подход к программам будущих исследований с целью обеспечения ответов на многие ожидающие объяснения вопросы. Фактически это компоненты уже начатого осуществления этих рекомендаций. Скоординированный подход к продолжающемуся исследованию и оценке результатов созданных рекомендаций должен обеспечить ответы, необходимые для будущего усовершенствования этих рекомендаций.

Переводные коэффициенты метрических единиц в единицы СИ

Тест	Метрическая система	Переводной коэффициент	Система СИ
Кальций (сыворотка)	мг/дл	0,25	ммоль/л
Кальций ионизированный (сыворотка)	мг/дл	0,25	ммоль/л
Фосфор (сыворотка)	мг/дл	0,32	ммоль/л
Магний (сыворотка)	мг/дл	0,41	ммоль/л
Креатинин (сыворотка)	мг/дл	83,30	мкмоль/л
Азот мочевины (сыворотка)	мг/дл	0,36	ммоль/л
Альбумин (сыворотка)	г/дл	10,00	г/л
Щелочная фосфатаза (сыворотка)	МЕ/л	0,02	мккат/л
Интактный паратгормон (сыворотка)	пг/мл	0,11	пмоль/л
25(OH)D (сыворотка или плазма)	нг/мл	2,5	нмоль/л
$1,25(OH)_2D$ (сыворотка или плазма)	пг/мл	2,4	пмоль/л

Примечание. Метрические единицы × переводной коэффициент = единицы СИ.

УТВЕРЖДЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1. ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

1.1. Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и интактного паратгормона (ПТГ) в плазме необходимо измерять у всех больных с ХЗП при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ДОКАЗАНО). Частота этих измерений должна основываться на стадии хронического заболевания почек (табл. 14) (МНЕНИЕ).

Таблица 14. Частота измерения ПТГ и кальция/фосфора по стадиям ХЗП

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Анализ крови на ПТГ	Анализ крови на кальций/фосфор
3	30–59	Каждые 12 месяцев	Каждые 12 месяцев
4	15–29	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца
5	<15 или диализ	Каждые 3 месяца	Каждый месяц

1.2. Эти измерения следует выполнять чаще, если больной получает сопутствующую терапию по поводу отклонений уровня кальция, фосфора или ПТГ, как это детально изложено в рекомендациях 4, 5, 7 и 8, а для реципиентов трансплантата – в рекомендации 16.

1.3. Измерения уровня ПТГ в плазме могут выполняться реже в тех случаях, когда их результаты находятся на нижней границе целевых значений (табл. 15) (МНЕНИЕ).

1.4. Целевой диапазон уровня интактного ПТГ в плазме при различных стадиях ХЗП показан в табл. 15.

Таблица 15. Целевой диапазон интактного ПТГ в плазме по стадиям ХЗП

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Целевой интактный ПТГ (пг/мл [пмоль/л])
3	30–59	35–70 [3,85–7,7 пмоль/л] (МНЕНИЕ)
4	15–29	70–110 [7,7–12,1 пмоль/л] (МНЕНИЕ)
5	<15 или диализ	150–300 [16,5–33,0 пмоль/л] (ДОКАЗАНО)

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ СКЕЛЕТА, СВЯЗАННОЙ С ХЗП

2.1. Самым точным диагностическим методом исследования для определения типа костной патологии, связанной с ХЗП, является биопсия гребня подвздошной кости с двойной тетрациклиновой меткой и гистоморфометрическим анализом кости (ДОКАЗАНО).

2.2. В клинической практике в большинстве случаев нет необходимости в выполнении биопсии кости. Тем не менее у больных с почечной недостаточностью (стадия 5) проведение биопсии кости может обсуждаться при наличии следующей патологии:

- **2.2a. Переломы костей при минимальном травматическом воздействии или без него (патологические переломы) (МНЕНИЕ).**
- **2.2b. Повышение уровня интактного ПТГ плазмы в диапазоне от 100 до 500 пг/мл (11,0–55,0 пмоль/л) (стадия 5 ХЗП) в сочетании с такими симптомами, как необъяснимая гиперкальциемия, интенсивные боли в костях или необъяснимое повышение активности костной фракции щелочной фосфатазы (МНЕНИЕ).**
- **2.2c. Подозрение на ассоциированное с алюминием заболевание скелета, основанное на клинических симптомах или на анамнестических данных (МНЕНИЕ) (см. рекомендацию 11).**

2.3. Для оценки костной патологии при ХЗП рентгенография костей не показана (ДОКАЗАНО), но она важна для выявления тяжелой кальцификации периферических сосудов (МНЕНИЕ) и костной патологии, ассоциированной с β_2-микроглобулиновым амилоидозом (см. рекомендацию 10) (ДОКАЗАНО).

2.4. У больных с переломами костей и у лиц с известными факторами риска остеопороза следует измерять минеральную плотность кости (МПК) при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – ДЭРА (dual energy X-ray absorptiometry – DEXA) (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3. ОЦЕНКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ФОСФОРА

3.1. У больных с ХЗП (стадии 3 и 4) содержание фосфора сыворотки крови следует поддерживать на уровне 2,7 мг/дл (0,87 ммоль/л) и выше (ДОКАЗАНО), но не выше чем 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

3.2. У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4. ДИЕТИЧЕСКОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ФОСФОРА У БОЛЬНЫХ С ХЗП

4.1. Потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/день (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если уровень фосфора в сыворотке крови увеличен >4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) при 3-й и 4-й стадиях ХЗП (МНЕНИЕ) и >5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л) при почечной недостаточности (стадия 5) (ДОКАЗАНО).

4.2. Потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/день (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если содержание интактного ПТГ в плазме превышает целевой уровень, определенный для соответствующей стадии ХЗП (см. табл. 15 в рекомендации 1) (ДОКАЗАНО).

4.3. На фоне соблюдения диеты с ограничением фосфора следует ежемесячно определять уровень фосфора в сыворотке (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5. ПРИМЕНЕНИЕ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХЗП

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

5.1. В случаях, когда, несмотря на ограничение потребления фосфатов с пищей (см. рекомендацию 4), не удается контролировать уровень фосфора или интактного ПТГ в пределах целевых значений (см. рекомендации 1, 3), необходимо назначать фосфат-связывающие препараты (МНЕНИЕ).

5.2. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают концентрацию фосфора в сыворотке (ДОКАЗАНО) и могут использоваться в качестве начальной фосфат-связывающей терапии (МНЕНИЕ).

У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

5.3. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция, так же как и другие фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций, алюминий и магний (например, севеламер HCl), эффективны для снижения уровня фосфора в сыворотке (ДОКАЗАНО). Любой из этих препаратов может назначаться в качестве начальной терапии (МНЕНИЕ).

5.4. Если у диализных больных, несмотря на применение кальцийсодержащих или других (бескальциевых, безалюминиевых, безмагниевых) фосфат-связывающих препаратов, сохраняется гиперфосфатемия (фосфор сыворотки >5,5 мг/дл [1,78 ммоль/л]), следует использовать комбинацию этих средств (МНЕНИЕ).

5.5. Суммарная доза элементарного кальция, обеспечиваемая кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами, не должна превышать 1500 мг/день (МНЕНИЕ), а суммарное потребление элементарного кальция (включая пищевой кальций) не должно превышать 2000 мг/день (МНЕНИЕ).

5.6. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция не должны применяться у диализных больных с гиперкальциемией (корректированный кальций сыворотки >10,2 мг/дл [2,54 ммоль/л]) и в тех случаях, когда уровень ПТГ плазмы <150 пг/мл (16,5 пмоль/л) при 2 последовательных измерениях (ДОКАЗАНО).

5.7. У диализных больных с выраженной кальцификацией сосудов и/или кальцификацией мягких тканей следует отдавать предпочтение фосфат-связывающим препаратам, не содержащим кальций (МНЕНИЕ).

5.8. У больных с уровнем фосфора сыворотки >7,0 мг/дл (2,26 ммоль/л) возможно проведение одного короткого курса лечения (4 недели) фосфат-связывающими препаратами на основе алюминия с последующим переходом на другие фосфат-связывающие препараты (МНЕНИЕ). У таких больных следует рассмотреть вопрос о более частом проведении процедур диализа (ДОКАЗАНО).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. КАЛЬЦИЙ СЫВОРОТКИ И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОЕ ПРОИЗВЕДЕНИЕ

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

6.1. Уровень корректированного общего кальция сыворотки следует поддерживать в пределах «нормального» диапазона, используемого в конкретной лаборатории (ДОКАЗАНО).

У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

6.2. Уровень корректированного общего кальция сыворотки следует поддерживать в пределах нормального диапазона, предпочтительно ближе к нижней границе (8,4–9,5 мг/дл [2,10–2,37 ммоль/л]) (МНЕНИЕ).

6.3. В случаях, когда уровень корректированного общего кальция сыворотки превышает 10,2 мг/дл (2,54 ммоль/л), следует модифицировать те виды терапии, которые могут вызывать повышение кальция:

6.3a. У больных, получающих фосфат-связывающие препараты (ФСП) на основе кальция, следует уменьшить их дозу или же заменить препарат на другой ФСП, не содержащий кальций, алюминий и магний (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 5.

6.3b. У больных, получающих активные метаболиты витамина D, следует уменьшить их дозу или совсем прекратить лечение до возвращения уровня корректированного общего кальция сыворотки к целевым значениям (8,4–9,5 мг/дл [2,10–2,37 ммоль/л]) (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 8B.

6.3c. Если гиперкальциемия (уровень корректированного общего кальция сыворотки >10,2 мг/дл [2,54 ммоль/л]) сохраняется, несмотря на модификацию терапии витамином D и/или прекращение приема кальцийсодержащих ФСП, можно использовать диализат с низким содержанием кальция (1,5–2,0 мэкв/л) в течение 3–4 недель (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 9.

У больных с ХЗП (стадии 3–5):

6.4. Поступление элементарного кальция в целом (включая пищевой кальций и кальцийсодержащие фосфат-связывающие препараты) не должно превышать 2000 мг/день (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 5.

6.5. Фосфорно-кальциевое произведение следует поддерживать на уровне <55 мг^2/дл^2 (ДОКАЗАНО), что лучше всего достигается за счет контроля уровня фосфора сыворотки в пределах целевого диапазона (МНЕНИЕ). См. рекомендации 3, 4 и 5.

6.6. Больные, у которых уровень корректированного общего кальция сыворотки оказывается меньше нижней границы нормы (<8,4 мг/дл [2,10 ммоль/л]), должны получать терапию, направленную на повышение уровня кальция в следующих случаях:

6.6a. Если имеются клинические симптомы гипокальциемии: парестезии, симптомы Хвостека и Труссо, бронхоспазм, ларингоспазм, тетания и/или судороги (МНЕНИЕ); или

6.6b. Если уровень интактного ПТГ плазмы превышает целевые значения для данной стадии ХЗП (см. табл. 15 в рекомендации 1) (МНЕНИЕ).

6.7. Лечение гипокальциемии должно включать назначение солей кальция, например карбоната кальция (ДОКАЗАНО), и/или метаболитов витамина D перорально (ДОКАЗАНО). См. рекомендацию 8B.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЫРАЖЕННОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ С ХЗП (АЛГОРИТМ 1)

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

7.1. Если интактный ПТГ плазмы выше целевого диапазона для данной стадии ХЗП (табл. 15, рекомендация 1), при первом же определении следует измерить сывороточный 25-гидроксивитамин D. Если он нормальный, нужно повторять анализы ежегодно (ДОКАЗАНО).

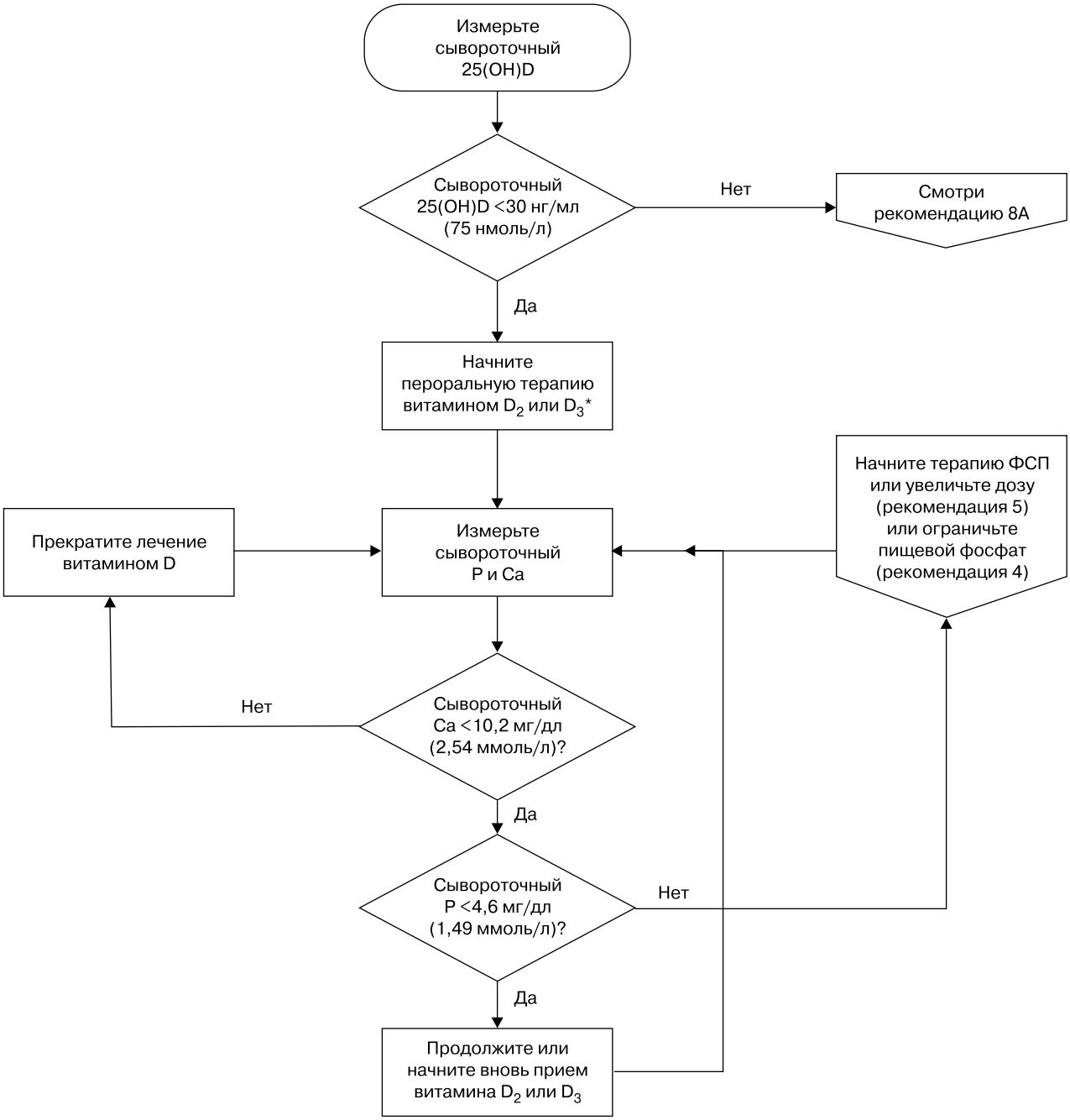
7.2. Если сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D <30 нг/мл, следует начинать терапию витамином D_2 (эргокальциферол) (табл. 26) (МНЕНИЕ).

7.3. Вслед за началом терапии витамином D:

7.3a. Терапию эргокальциферолом следует сопровождать определением уровней сывороточного кальция и фосфора (алгоритм 1).

7.3b. Сывороточные уровни скорректированного общего кальция и фосфора следует измерять, по крайней мере, каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

У больных с ХЗП с сывороточным P <4,6 мг/дл (1,99 ммоль/л), сывороточным Ca <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и сывороточным ПТГ на верхнем уровне целевого диапазона стадии ХЗП (стадия 3: 35–70 пг/мл [3,85–7,7 пмоль/л]; стадия 4: 70–110 пг/мл [7,7–12,1 пмоль/л])



* Витамин D_2 (эргокальциферол) может быть безопаснее, чем D_3 (холекальциферол). Когда уровень 25(OH)D <15 нг/мл (37 нмоль/л), эффективны 50 000 МЕ/нед. × 4 нед. с последующим переходом на 50 000 МЕ/мес. × 4 мес. При уровнях 25(OH)D = 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) рекомендуется назначать 50 000 МЕ ежемесячно в течение 6 месяцев.

Алгоритм 1. Терапия витамином D при ХЗП (стадии 3 и 4)

Таблица 26. Рекомендуемая терапия при различной степени недостаточности витамина D у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП

Сывороточный 25(OH)D (нг/мл) [нмоль/л]	Определение	Доза эргокальциферола (витамин D_2)	Длительность (месяцы)	Комментарии
<5 [12]	Тяжелый дефицит витамина D	50 000 МЕ/нед. перорально × 12 нед.; затем ежемесячно	6 мес.	Измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
		500 000 МЕ в виде одной в/м дозы		Измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
5–15 [12–37]	Легкий дефицит витамина D	50 000 МЕ/нед. × 4 нед., затем 50 000 МЕ/мес.	6 мес.	Обеспечить четкое соблюдение предписаний больными; измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
16–30 [40–75]	Недостаточность витамина D	50 000 МЕ/мес. перорально	6 мес.	

7.3c. Если сывороточные уровни скорректированного общего кальция превышают 10,2 мг/дл (2,54 ммоль/л), терапию эргокальциферолом и все виды терапии витамином D прекращают (МНЕНИЕ).

7.3d. Если сывороточный фосфор превышает 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), присоединяют фосфатсвязывающие препараты или увеличивают их дозу (см. рекомендации 4 и 5). Если гиперфосфатемия сохраняется, терапию витамином D прекращают (МНЕНИЕ).

7.3e. Как только происходит насыщение витамином D, следует перейти на постоянную терапию поливитаминами, содержащими витамин D. Необходимо ежегодно оценивать сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D и скорректированный уровень общего кальция и фосфора каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

7.4. Следует обеспечить терапию активными стеролами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол или доксеркальциферол), если плазменные уровни интактного ПТГ >300 пг/мл (300 нг/л) (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 8B.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ D БОЛЬНЫХ С ХЗП

Эта рекомендация состоит из 2 частей: рекомендации 8A, в которой речь идет об активной терапии стеролами витамина D в 3-й и 4-й стадиях ХЗП, и рекомендации 8B, которая рассматривает эту терапию в 5-й стадии ХЗП.

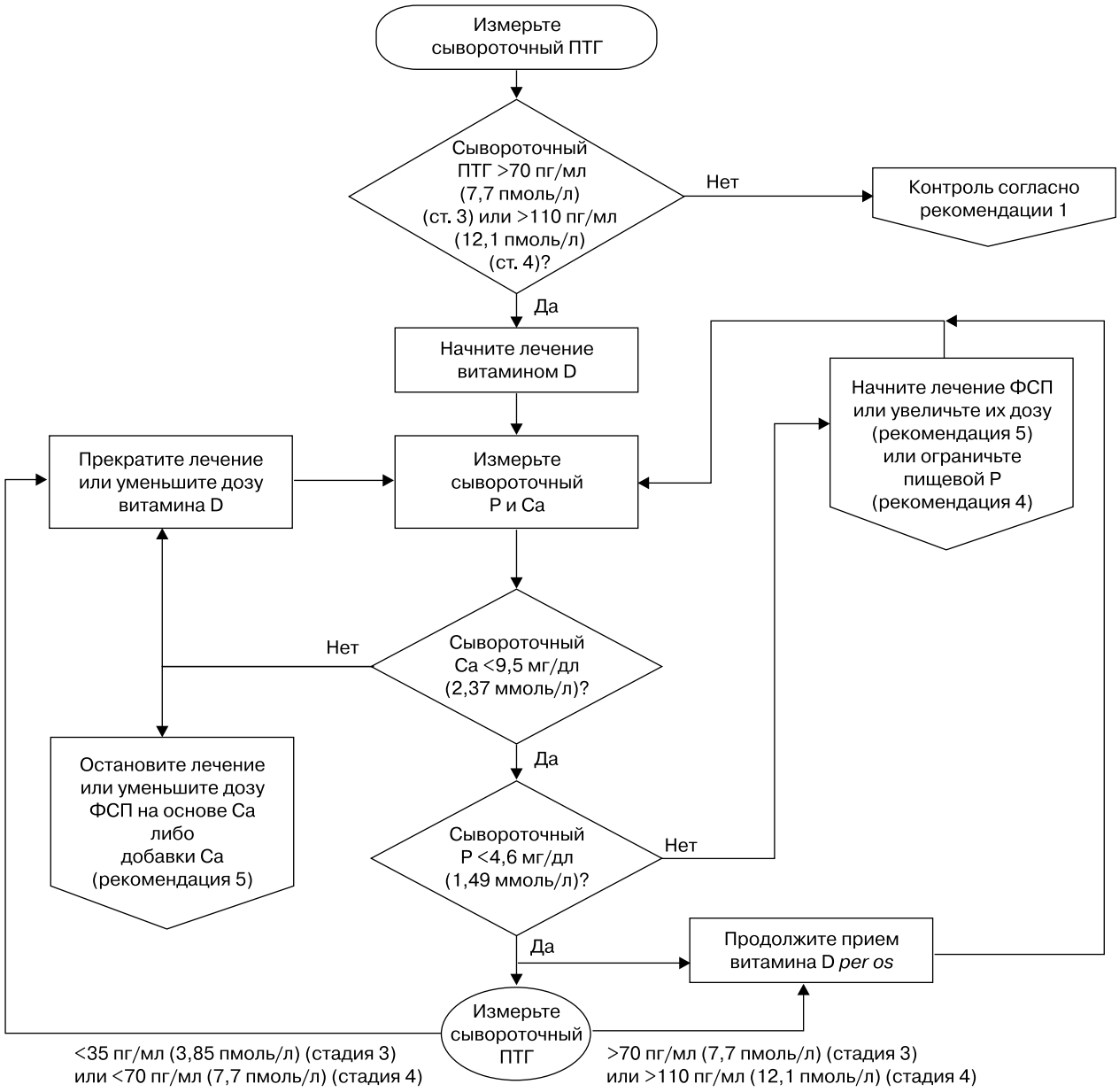
РЕКОМЕНДАЦИЯ 8A. ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫМ ВИТАМИНОМ D БОЛЬНЫХ С 3-Й И 4-Й СТАДИЯМИ ХЗП (АЛГОРИТМ 2)

8A.1. У больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП пероральная терапия активными стеролами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол или доксеркальциферол) показана, когда сывороточные уровни 25(OH)-витамина D >30 нг/мл (75 нмоль/л) и плазменные уровни интактного ПТГ выше целевого диапазона для конкретной стадии ХЗП (см. табл. 15, рекомендацию 1) (ДОКАЗАНО). Начальные дозы представлены в табл. 27.

Таблица 27. Сывороточные уровни ПТГ, кальция и фосфата, требующие начала пероральной терапии стеролами витамина D, и рекомендуемые начальные дозы препаратов у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП

Плазменный ПТГ, пг/мл [пмоль/л]	Сывороточный Ca, мг/дл [ммоль/л]	Сывороточный P, мг/дл [ммоль/л]	Доза перорального кальцитриола	Доза перорального альфакальцидола	Доза перорального доксеркальциферола
>70 [7,7] (3-я стадия ХЗП) или >110 [12,1] (4-я стадия ХЗП)	<9,5 [2,37]	<4,6 [1,49]	0,25 мкг/день	0,25 мкг/день	2,5 мкг × 3 раза в нед.

У больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП со стабильной почечной функцией, соблюдающих лечебный режим, с уровнями сывороточного фосфора <4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), кальция <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и 25(OH)D ≥30 нг/мл (75 нмоль/л)



Доступные пероральные активные стеролы витамина D включают кальцитриол, альфакальцидол и доксеркальциферол; кальцитриол (США, Канада) и альфакальцидол (Канада и Европа) одобрены для использования в 3-й и 4-й стадиях ХЗП. Начальные дозы должны быть низкими (кальцитриол 0,25 мкг/день или альфакальцидол 0,25 мкг/день). Доза кальцитриола не должна превышать 0,5 мкг/день за исключением случаев, когда скорректированные уровни кальция увеличиваются менее чем на 0,2–0,3 мг/дл

Алгоритм 2. Лечение больных с ХЗП (стадии 3 и 4) активными стеролами витамина D

Таблица 28. Рекомендуемые начальные дозы стеролов витамина D в зависимости от сывороточных уровней интактного ПТГ, кальция, фосфора и Ca-P-произведения

Плазменный ПТГ, пг/мл [пмоль/л]	Сывороточный Ca, мг/дл [ммоль/л]	Сывороточный P, мг/дл [ммоль/л]	Ca-P-произведение	Доза перорального кальцитриола на ГД*^	Доза перорального парикальцитола на ГД*	Доза перорального доксеркальциферола на ГД*^
300–600 [33–66]	<9,5 [2,37]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 0,5–1,5 мкг П/о: 0,5–1,5 мкг	2,5–5,0 мкг	П/о: 5 мкг В/в: 2 мкг
600–1000 [66–110]	<9,5 [2,37]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 1,0–3,0 мкг П/о: 1,0–4,0 мкг	6,0–10,0 мкг	П/о: 5–10 мкг В/в: 2–4 мкг
>1000 [110]	<10,0 [2,50]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 3,0–5,0 мкг П/о: 3,0–7,0 мкг	10,0–15,0 мкг	П/о: 10–20 мкг В/в: 4–8 мкг

* Внутривенный. ^ Пероральный.

8A.1a. Лечение активными стеролами витамина D следует предпринимать только у больных с сывороточными уровнями скорректированного общего кальция <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и сывороточного фосфора <4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

8A.1b. Стеролы витамина D не следует прописывать больным с быстро ухудшающейся почечной функцией или больным, не соблюдающим режим медикаментозного лечения или наблюдения (МНЕНИЕ).

8A.2. Во время терапии стеролами витамина D сывороточные уровни кальция и фосфора должны мониторироваться, по крайней мере, каждый месяц после начала терапии в течение первых 3 месяцев, затем каждые 3 месяца. Плазменные уровни ПТГ должны измеряться, по крайней мере, каждые 3 месяца в течение 6 месяцев, затем каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

8A.3. Регулировать дозы активных стеролов витамина D надлежит следующим образом:

8A.3a. Если плазменные уровни интактного ПТГ падают ниже целевого диапазона для данной стадии ХЗП (табл. 15, рекомендация 1), терапию активным стеролом витамина D приостанавливают до тех пор, пока плазменные уровни интактного ПТГ не поднимутся выше целевого диапазона, затем возобновляют лечение активным стеролом витамина D в дозе, сниженной наполовину. Если используется самая низкая суточная доза активного стерола витамина D, переходят на прием препарата через день (МНЕНИЕ).

8A.3b. Если сывороточные уровни скорректированного общего кальция превышают 9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л), терапию активным стеролом витамина D приостанавливают до возврата сывороточного кальция к значениям <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л), затем возобновляют лечение, используя половину предыдущей дозы. Если используется самая низкая суточная доза активного стерола витамина D, переходят на прием препарата через день (МНЕНИЕ).

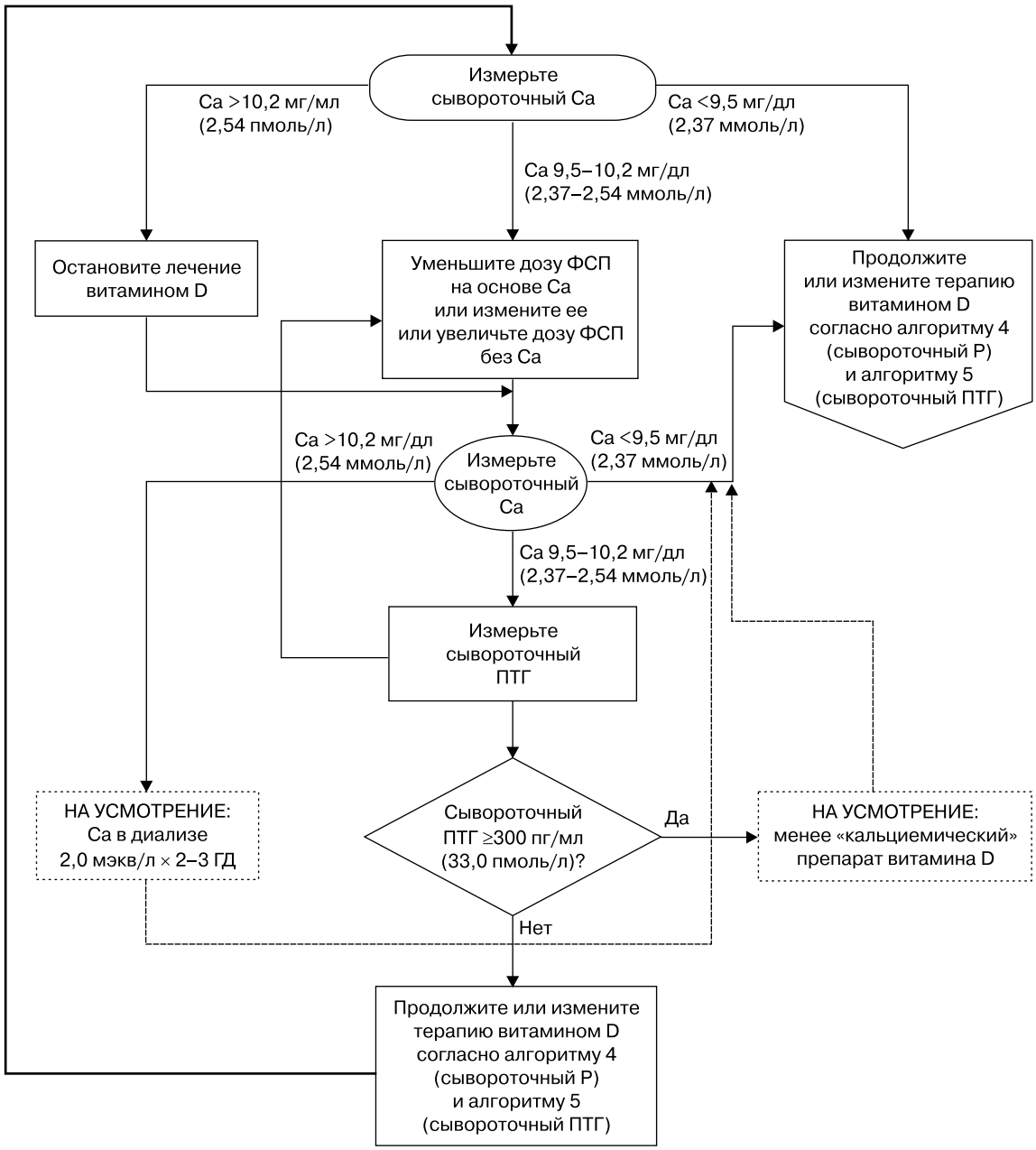
8A.3c. Если сывороточные уровни фосфора увеличиваются >4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), терапию активными формами витамина D приостанавливают, начинают лечение фосфат-связывающими препаратами или увеличивают их дозу, пока уровни сывороточного фосфора не снизятся до ≤4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л); тогда возобновляют предшествующую дозу активного стерола витамина D (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8B. ТЕРАПИЯ ВИТАМИНОМ D ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ (5-Я СТАДИЯ ХЗП)

8B.1. Больные, леченные гемодиализом или перитонеальным диализом, с сывороточными уровнями интактного ПТГ >300 пг/мл (33,0 пмоль/л) должны принимать активные стеролы витамина D (такие, как кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол или доксеркальциферол; см. табл. 28), чтобы уменьшить сывороточные уровни ПТГ до целевого диапазона 150–300 пг/мл (16,5–33,0 пмоль/л) (ДОКАЗАНО).

8B.1a. Для понижения сывороточных уровней ПТГ более эффективно интермиттирующее внутривенное введение кальцитриола, чем ежедневный пероральный прием кальцитриола (ДОКАЗАНО).

8B.1b. У больных с уровнями скорректированного сывороточного кальция и/или фосфора выше целевого диапазона (см. рекомендации 3 и 6 соответственно) может быть обоснованным назначение альтернативных аналогов витамина D типа парикальцитола или доксеркальциферола (МНЕНИЕ).

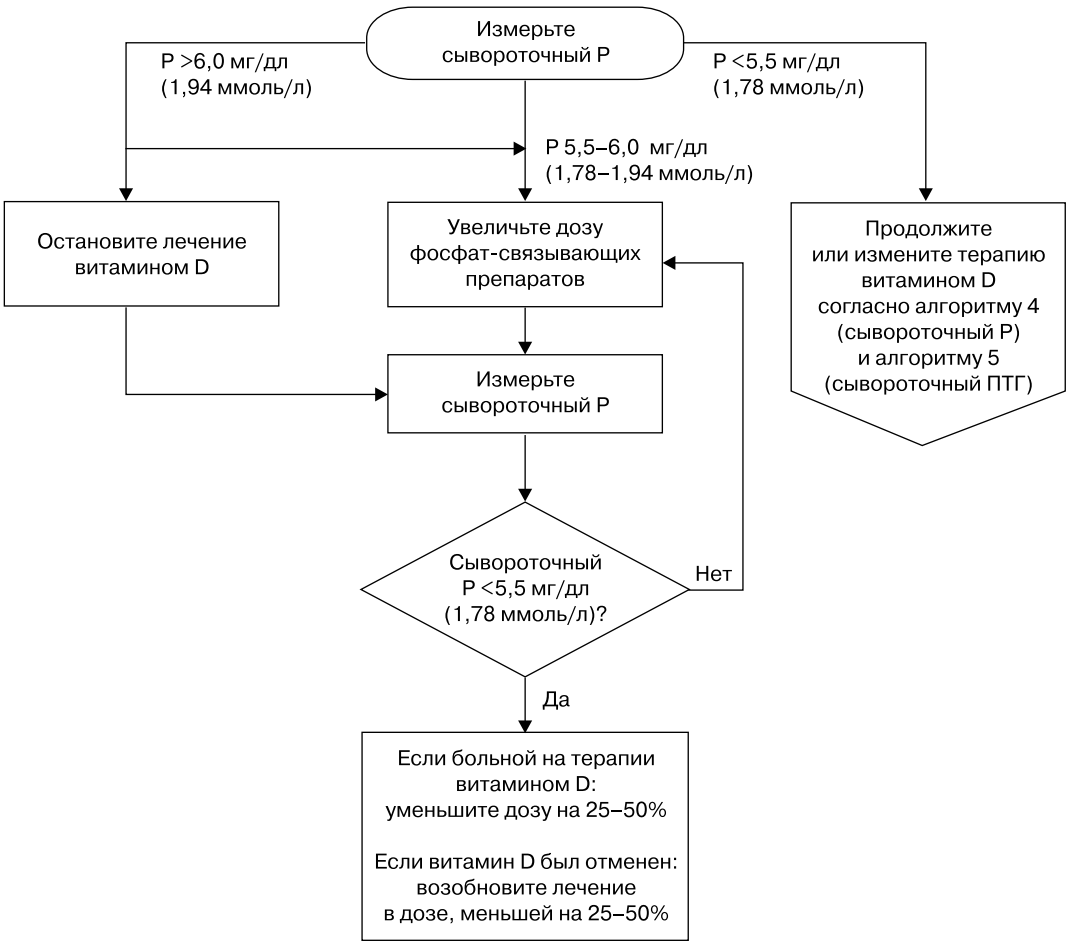


Алгоритм 3. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного кальция

8B.2. Когда начинается терапия стеролами витамина D или увеличивается их доза, сывороточные уровни кальция и фосфора должны мониторироваться, по крайней мере, каждые 2 недели в течение 1 месяца и затем ежемесячно. Плазменный ПТГ должен измеряться ежемесячно не менее 3 месяцев и затем каждые 3 месяца, как только достигнуты целевые уровни ПТГ (МНЕНИЕ).

8B.3. Для больных, леченных перитонеальным диализом, пероральные дозы кальцитриола (0,5–1,0 мкг) или доксеркальциферола (2,5–5,0 мкг) можно давать 2 или 3 раза в неделю. В качестве альтернативы можно назначать более низкие дозы кальцитриола (0,25 мкг) ежедневно (МНЕНИЕ).

8B.4. Ведение больных на гемодиализе или на перитонеальном диализе, которых лечат активными стеролами витамина D, должно сопровождаться интегрированным подходом к изменениям сывороточного кальция, сывороточного фосфора и плазменного ПТГ. Каждая из этих трех переменных рассматривается отдельно с соответствующими вмешательствами в зависимости от различных значений, полученных в алгоритмах 3, 4 и 5 (МНЕНИЕ).



Алгоритм 4. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного фосфора

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. КОНЦЕНТРАЦИЯ КАЛЬЦИЯ В ДИАЛИЗАТЕ

9.1. Концентрация кальция в диализате на гемодиализе или перитонеальном диализе должна быть 2,5 мэкв/л (1,25 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

9.2. Отдельным больным показаны более высокие или более низкие уровни кальция в диализате (см. Клиническое применение) (МНЕНИЕ).

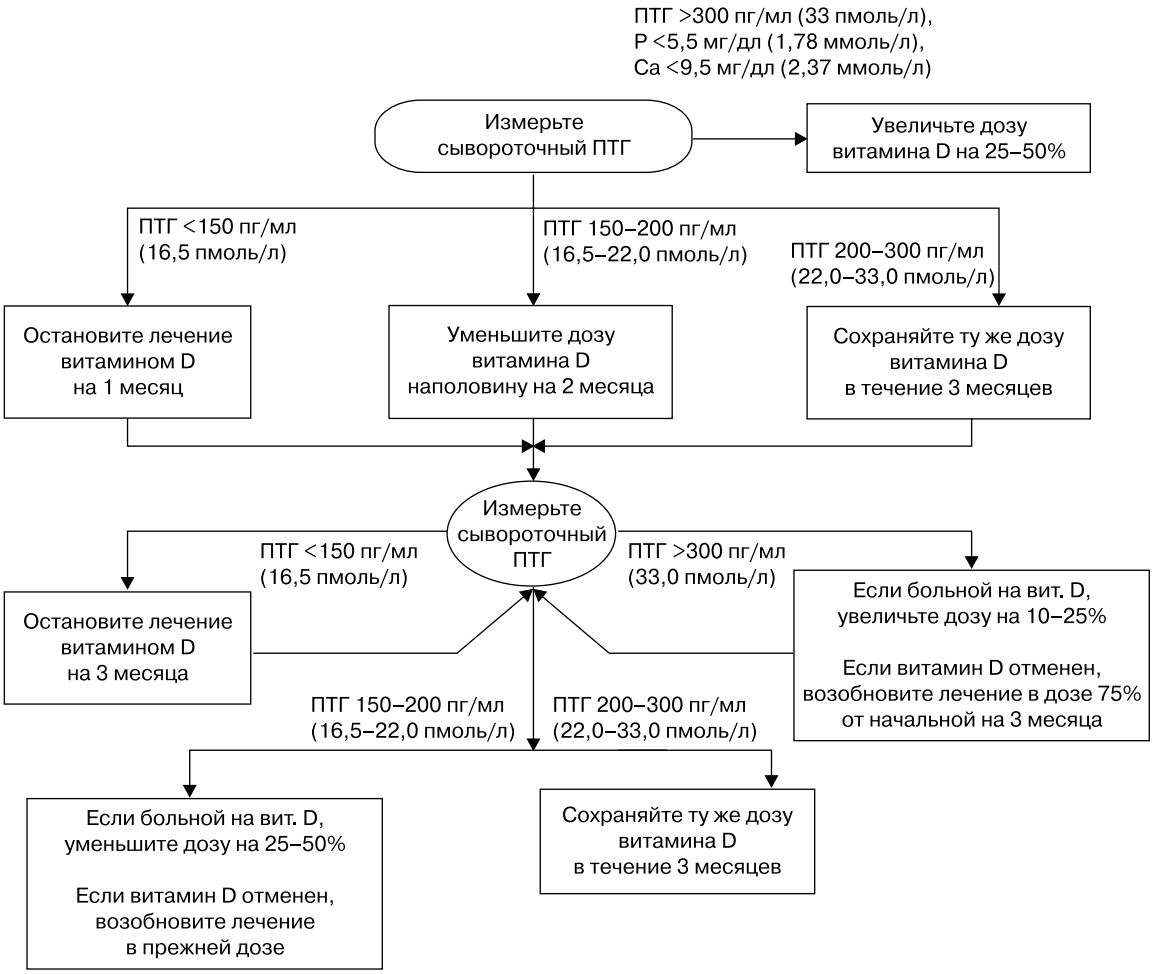
РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. β_2-МИКРОГЛОБУЛИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ

10.1. Скрининговое обследование на β_2-микроглобулиновый амилоидоз, включая измерение сывороточных уровней β_2-микроглобулина, не рекомендуется (МНЕНИЕ).

10.1a. В настоящее время отсутствует доступная терапия (кроме трансплантации почки), которая могла бы приостановить прогрессирование β_2-микроглобулинового амилоидоза или обеспечить симптоматическую помощь (ДОКАЗАНО).

10.1b. У больных с β_2-микроглобулиновым амилоидозом трансплантацию почки следует рассматривать в качестве метода, останавливающего прогрессирование заболевания или обеспечивающего симптоматическую помощь (ДОКАЗАНО).

10.1c. При доказанном или подозреваемом β_2-микроглобулиновым амилоидозе следует использовать некупрофановые (ДОКАЗАНО), высокопоточные (МНЕНИЕ) диализаторы.



Когда интактный сывороточный ПТГ находится между 300–500 пг/мл (33,0–55,0 пмоль/л) и изменения в двух последовательных определениях малы (<25%), нет необходимости модифицировать дозу витамина D, пока P и Ca находятся в пределах желаемого диапазона (см. алгоритмы 3 и 4).

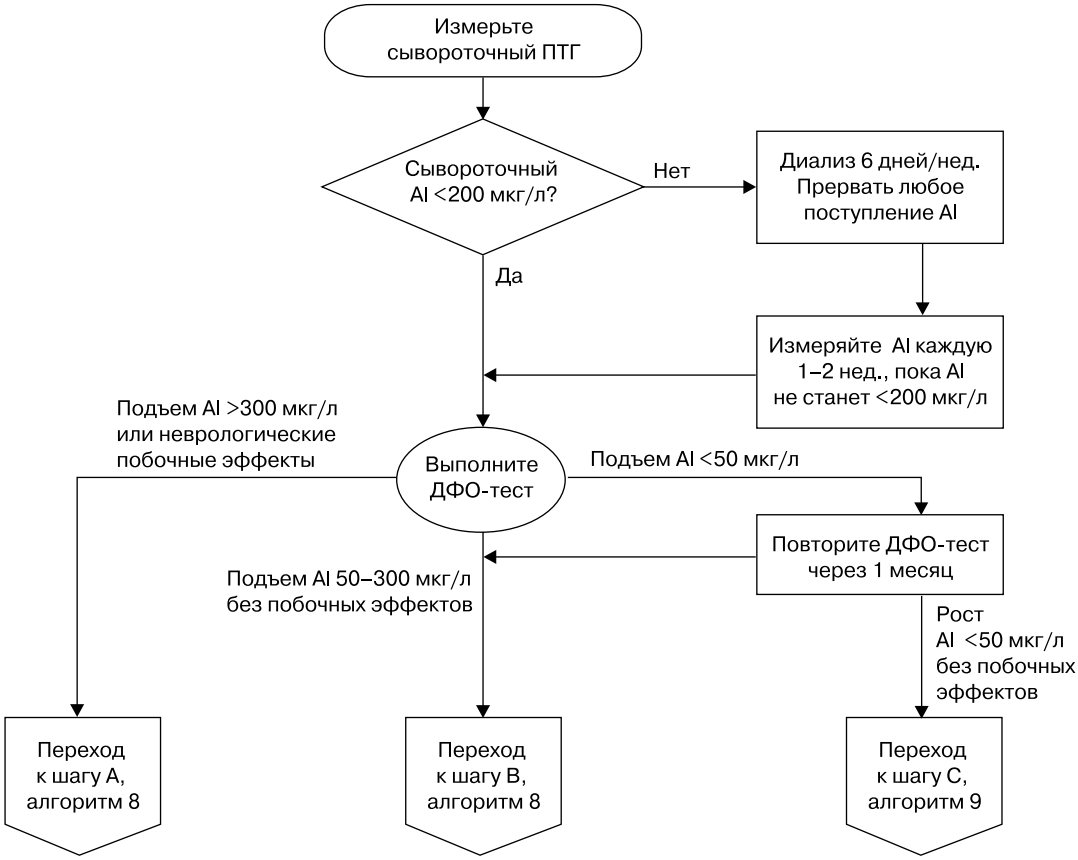
Когда интактный ПТГ постоянно >500–800 пг/мл (55,0–88,0 пмоль/л), а P 5,5–6,5 мг/дл (1,78–1,94 ммоль/л) и/или Ca 10,2–10,5 мг/дл (2,54–2,62 ммоль/л), может быть обоснованной терапия «менее кальциемическим» аналогом витамина D в течение 3–5 месяцев; если больной все же не ответит на лечение, может потребоваться паратиреоидэктомия.

Алгоритм 5. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях интактного ПТГ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. ПЕРЕГРУЗКА АЛЮМИНИЕМ И АЛЮМИНИЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ХЗП

11.1. Чтобы предотвратить алюминиевую интоксикацию, следует избегать регулярного приема алюминийсодержащих препаратов и поддерживать концентрацию алюминия в диализате на уровне <10 мкг/л (ДОКАЗАНО).

11.1а. Больные ХЗП, принимающие алюминийсодержащие препараты, не должны одновременно принимать соли лимонной кислоты (ДОКАЗАНО).



Алгоритм 6. Оценка алюминиевой нейротоксичности

11.2. Чтобы оценить воздействие алюминия и риск алюминиевой интоксикации, следует измерять сывороточные уровни алюминия не реже 1 раза в год, а у лиц, принимающих алюминийсодержащие препараты, каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

11.2a. Базовые уровни сывороточного алюминия должны быть <20 мкг/л (МНЕНИЕ).

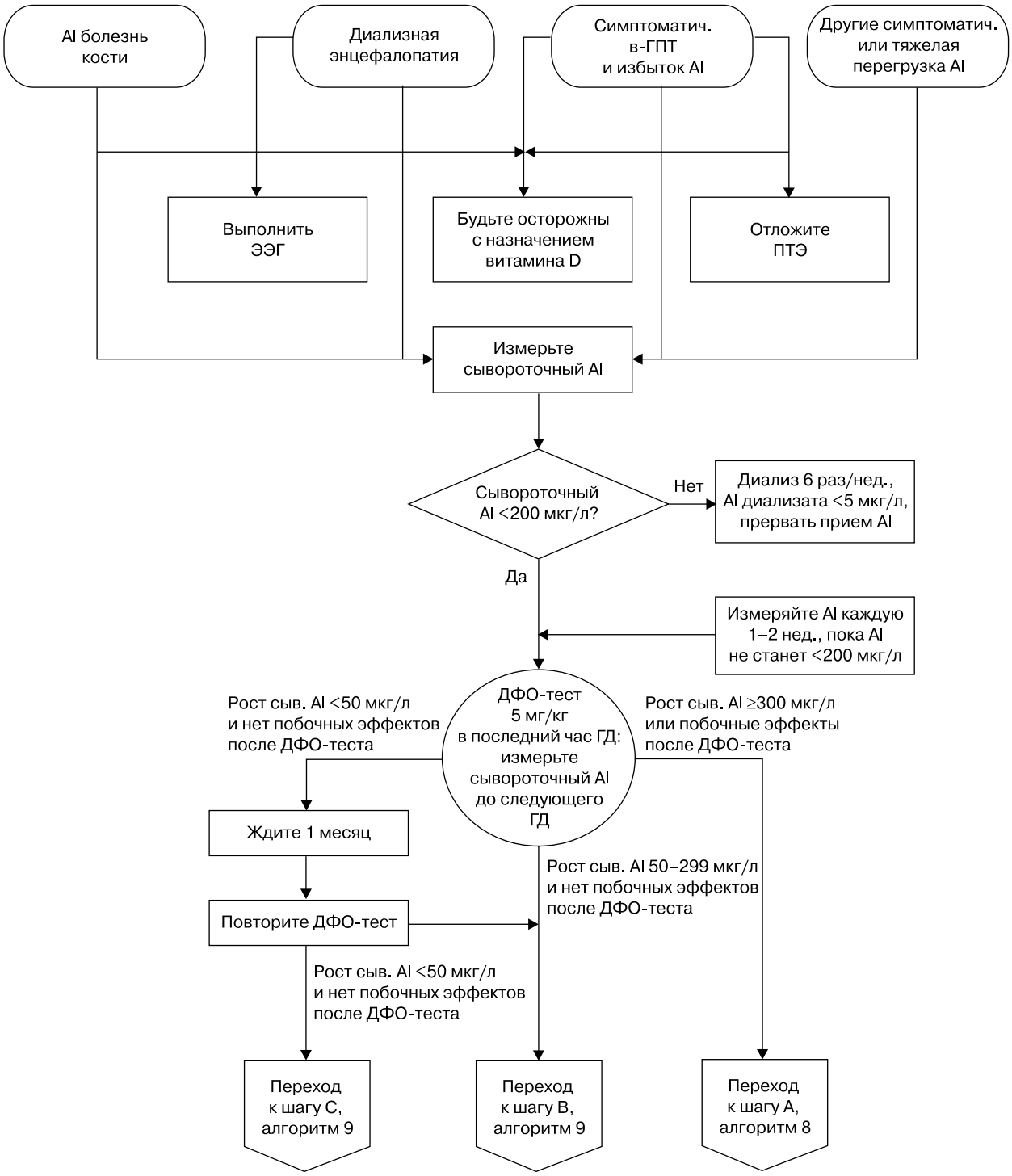
11.3. Дефероксаминовый тест (ДФО) следует выполнять, если увеличены сывороточные уровни алюминия (60–200 мкг/л); имеются клинические симптомы алюминиевой интоксикации (табл. 31); или перед операцией удаления паращитовидных желез у больных, подвергавшихся воздействию алюминия (ДОКАЗАНО) (алгоритмы 6 и 7).

11.3a. Тест выполняется посредством инфузии 5 мг/кг ДФО во время последнего часа диализной процедуры с определением сывороточного алюминия до инфузии ДФО и через 2 дня перед следующей диализной процедурой (МНЕНИЕ).

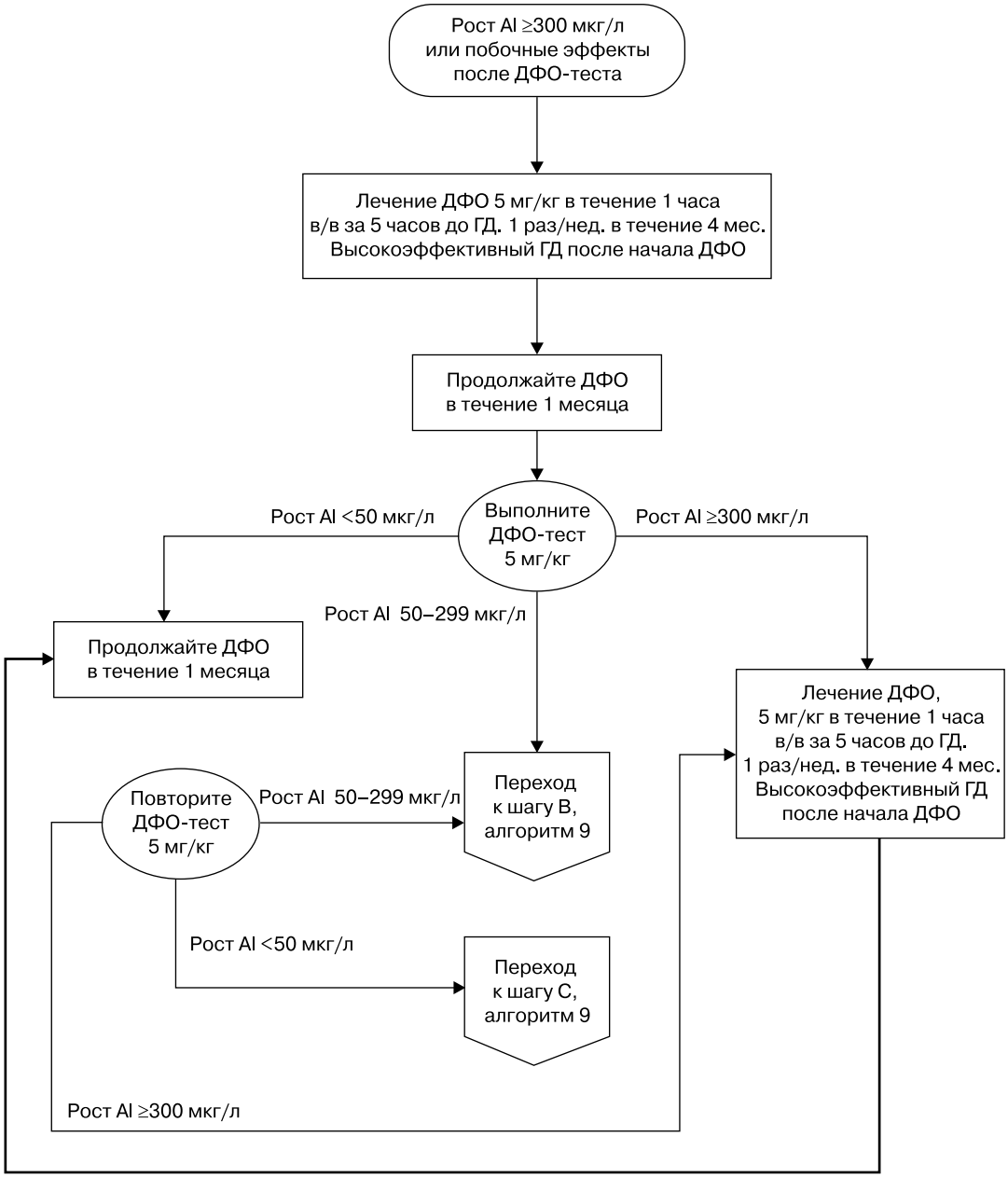
11.3b. Тест считают положительным, если прирост сывороточного алюминия составляет ≥50 мкг/л (МНЕНИЕ).

11.3c. ДФО-тест не должен проводиться, если сывороточные уровни алюминия >200 мкг/л, чтобы избежать нейротоксичности, вызванной ДФО (МНЕНИЕ).

11.4. Наличие алюминиевой болезни кости можно предвидеть, если сывороточный алюминий повышается на ≥50 мкг/л после ДФО-теста в комбинации с плазменными уровнями интактного ПТГ <150 пг/мл (16,5 пмоль/л) (МНЕНИЕ). Однако «золотым стандартом» для диагноза алюминиевой болезни кости остается биопсия кости, показывающая положительное окрашивание поверхности кости на алюминий (≥15%–25%) при помощи специальной краски и часто картину адинамической кости или остеомаляции (ДОКАЗАНО).



Алгоритм 7. Оценка нарушений, связанных с алюминием: анализ ДФО-теста и последующего лечения ДФО

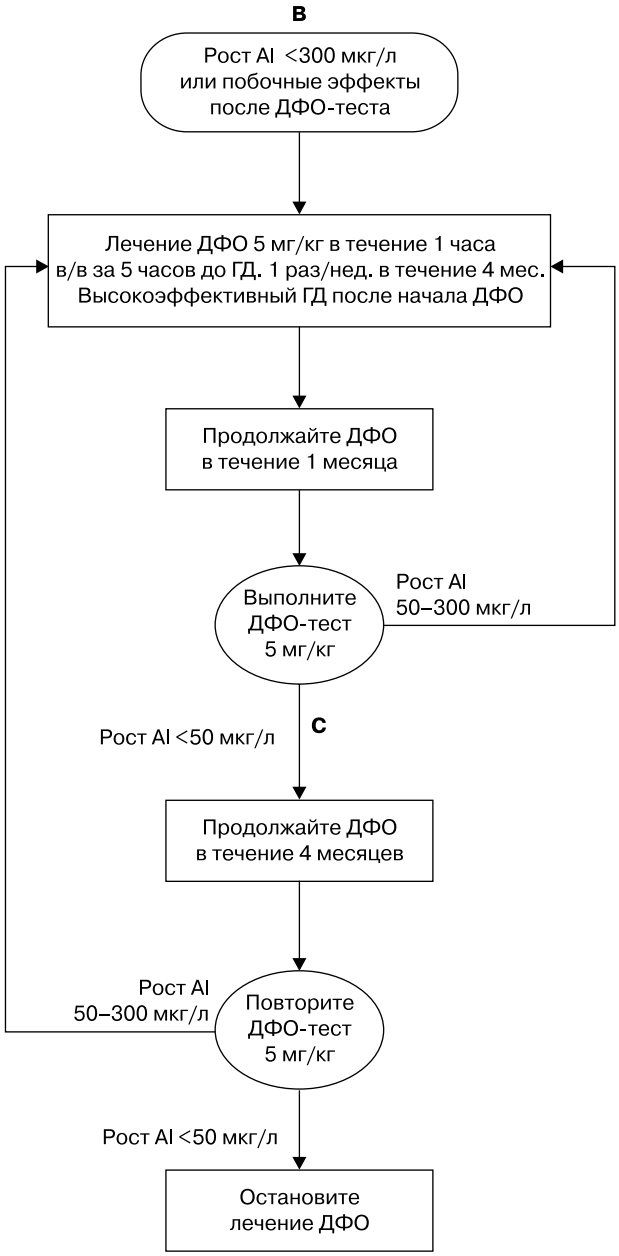


Алгоритм 8. Лечение ДФО при повышении P_{Al} ≥300 мкг/л

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. ЛЕЧЕНИЕ АЛЮМИНИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (АЛГОРИТМ 8 И АЛГОРИТМ 9)

12.1. У всех больных с исходными уровнями алюминия плазмы >60 мкг/л, положительным тестом ДФО или клиническими симптомами алюминиевой интоксикации (рекомендация 11, табл. 31) следует выявить и устранить источник поступления алюминия (МНЕНИЕ).

12.2. У больных с симптомами алюминиевой интоксикации с сывороточными уровнями алюминия более 60 мкг/л, но менее 200 мкг/л или с приростом уровня алюминия плазмы >50 мкг/л после введения ДФО следует назначать ДФО для лечения алюминиевой перегрузки (см. алгоритм 8 и алгоритм 9) (МНЕНИЕ).



Алгоритм 9. Лечение ДФО при повышении P_{Al} 50–300 мкг/л

12.3. Во избежание нейротоксичности, обусловленной ДФО, у больных с сывороточным алюминием >200 мкг/л не следует проводить этот тест без интенсификации режима диализа. Таким пациентам гемодиализ следует проводить 6 дней в неделю с применением высокопоточных диализных мембран и диализирующего раствора с уровнем алюминия <5 мкг/л, до тех пор пока преддиализные сывороточные уровни алюминия не снизятся (<200 мкг/л) (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ СКЕЛЕТА ПРИ ХЗП

Терапевтический подход к болезни кости при ХЗП основан на ее конкретном типе. Эта рекомендация состоит из 3 частей: рекомендация 13А рассматривает высокообменную и смешанную болезни кости; рекомендация 13В – остеомаляцию и рекомендация 13С – адинамическую болезнь кости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13А. АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ (ВЫСОКООБМЕННАЯ) И СМЕШАННАЯ (ВЫСОКООБМЕННАЯ С ДЕФЕКТОМ МИНЕРАЛИЗАЦИИ) БОЛЕЗНИ КОСТИ

13А.1. У больных с ХЗП (стадии 3 и 4), которые имеют уровни в плазме крови интактного ПТГ >70 пг/мл (7,7 пмоль/л) (стадия 3) или >110 пг/мл (12,1 пмоль/л) (стадия 4) в более чем 2 последовательных анализах, потребление фосфатов с пищей должно быть ограничено. Если эта мера неэффективна для снижения уровней ПТГ, с целью предупреждения или лечения болезни кости следует назначать кальцитриол (ДОКАЗАНО) или один из его аналогов [альфакальцидол (ДОКАЗАНО) или доксеркальциферол (МНЕНИЕ)] (см. рекомендацию 8А).

13А.2. У больных с ХЗП (стадия 5), которые имеют повышенные плазменные уровни интактного ПТГ (>300 пг/мл [33,0 пмоль/л]), для обратного развития костных симптомов повышенной активности ПТГ (то есть высокообменной болезни кости) и лечения дефектной минерализации следует назначать кальцитриол (ДОКАЗАНО) или один из его аналогов (доксеркальциферол, альфакальцидол или парикальцитол) (МНЕНИЕ) (см. рекомендацию 8В).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13В. ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

13В.1. Развитие остеомаляции, обусловленной алюминиевой интоксикацией у диализных больных, следует предупреждать, поддерживая концентрации алюминия в диализирующем растворе <10 мкг/л и избегая применения алюминийсодержащих гелей (включая сукральфат) (МНЕНИЕ).

13В.2. Алюминиевую перегрузку, ведущую к алюминиевой болезни кости, следует лечить дефероксамином (ДФО) (см. рекомендации 11 и 12) (МНЕНИЕ).

13В.3. Остеомаляция из-за дефицита витаминов D_2 или D_3 или истощения фосфатов (хотя и редко) должна лечиться витамином D_2 или D_3 (см. рекомендацию 7) и/или назначением фосфатов соответственно (МНЕНИЕ).

13В.3а. Если обусловленная дефицитом D остеомаляция не корригируется эргокальциферолом или холекальциферолом, особенно у больных с почечной недостаточностью (стадия 5), можно назначить лечение активным стеролом витамина D (МНЕНИЕ) (см. рекомендацию 8В).

13В.3b. Дозы фосфатов следует увеличивать, пока не будут достигнуты нормальные сывороточные уровни фосфора (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13С. АДИНАМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КОСТИ (АБК)

13С.1. Адинамическую болезнь кости при 5-й стадии ХЗП (доказанную биопсией кости или уровнем интактного ПТГ <100 пг/мл [11,0 пмоль/л]) следует лечить путем повышения в плазме крови уровня интактного ПТГ, что позволит увеличить обмен кости (МНЕНИЕ).

13С.1а. Этого можно достичь, уменьшая дозы фосфат-связывающих препаратов на основе кальция и витамина D или прекратив такую терапию (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХЗП

14.1. Паратиреоидэктомию следует рекомендовать больным с тяжелым гиперпаратиреозом (стойкие сывороточные уровни интактного ПТГ >800 пг/мл [88,0 пмоль/л]), ассоциированным с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, которые рефрактерны к медикаментозной терапии (МНЕНИЕ).

14.2. Эффективная хирургическая терапия тяжелого гиперпаратиреоза может быть выполнена посредством субтотальной паратиреоидэктомии или полной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией паратиреоидной ткани (ДОКАЗАНО).

14.3. У больных, перенесших паратиреоидэктомию, необходимо:

14.3а. Измерять уровень ионизированного кальция в крови каждые 4–6 часов в течение первых 48–72 часов после операции и затем дважды в день до его стабилизации (МНЕНИЕ).

14.3b. Если уровни ионизированного или скорректированного общего кальция в крови снижаются ниже нормального (<3,6 мг/дл [0,9 ммоль/л], соответствующего скорректированному общему кальцию 7,2 мг/дл [1,80 ммоль/л]), следует начинать инфузию глюконата кальция со скоростью 1–2 мг элементарного кальция на килограмм веса тела в час, регулируя ее скорость таким образом, чтобы поддерживать уровень ионизированного кальция в нормальном диапазоне (4,6–5,4 мг/дл [1,15–1,36 ммоль/л]) (МНЕНИЕ) (в 10 мл 10% глюконата кальция содержится 90 мг элементарного кальция).

14.3c. Скорость инфузии кальция должна быть постепенно уменьшена, когда уровень ионизированного кальция достигнет нормального диапазона и будет оставаться стабильным (МНЕНИЕ).

14.3d. Если возможен пероральный прием, то больной должен принимать карбонат кальция по 1–2 г × 3 раза в день, а также кальцитриол до 2 мкг/день, и дозы этих препаратов должны регулироваться по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного кальция в нормальном диапазоне (МНЕНИЕ).

14.3e. Если больной до операции принимал фосфат-связывающие препараты, эта терапия может быть прекращена или уменьшена в зависимости от уровней сывороточного фосфора (МНЕНИЕ).

14.4. При необходимости повторной операции – операции ревизии паращитовидных желез предварительно должна быть выполнена визуализация паращитовидных желез изотопным сканированием с ^{99}Tc-Sestamibi, ультразвуковым исследованием, КТ или ЯМР (МНЕНИЕ).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

15.1. При 3, 4 и 5-й стадиях ХЗП следует измерять сывороточный уровень общего CO_2.

15.1a. Частота этих измерений должна соответствовать стадии ХЗП (табл. 32) (МНЕНИЕ).

15.2. У больных с ХЗП 3–5-й стадий общий CO_2 в плазме крови следует поддерживать на уровне ≥22 мэкв/л (22 ммоль/л) (ДОКАЗАНО). В случае необходимости для достижения этой цели следует дополнительно назначать щелочные соли (МНЕНИЕ).

Таблица 32. Частота измерения сывороточных уровней общего CO_2

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	Частота измерений
3	30–59	По крайней мере, 1 раз в 12 месяцев
4	15–29	По крайней мере, 1 раз в 3 месяца
5	<15	По крайней мере, 1 раз в 3 месяца
	Диализ	По крайней мере, 1 раз в месяц

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16. КОСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

16.1. После трансплантации почки следует контролировать уровни кальция, фосфора, общего CO_2 и интактный ПТГ в плазме крови (МНЕНИЕ).

16.1a. Частота этих измерений должна соответствовать сроку после трансплантации (табл. 33) (МНЕНИЕ).

Таблица 33. Частота измерения кальция, фосфора, ПТГ и общего CO_2 после трансплантации почки

Параметры	Первые 3 месяца	От 3 месяцев до 1 года
Кальций	Каждые 2 недели	Ежемесячно
Фосфор	Каждые 2 недели	Ежемесячно
ПТГ	Ежемесячно	Каждые 3 месяца
Общий CO_2	Каждые 2 недели	Ежемесячно

Примечание. Спустя 1 год после трансплантации частота измерений должна зависеть от уровня почечной функции и соответствовать рекомендациям, приведенным в табл. 14–15, рекомендация 1.

16.2. В течение первой недели после трансплантации почки сывороточные уровни фосфора должны измеряться ежедневно. Реципиентам почечного трансплантата, у которых постоянно низкие уровни сывороточного фосфора (<2,5 мг/дл [0,81 ммоль/л]), должны быть дополнительно назначены фосфаты (МНЕНИЕ).

16.3. Для минимизации потери массы кости и остеонекроза следует обеспечить режим иммуносупрессивной терапии с минимально возможной эффективной дозой глюкокортикоидов (ДОКАЗАНО).

16.4. Реципиентам почечного трансплантата следует оценивать минеральную плотность кости (МПК) двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДЭРА – DEXA), чтобы оценить наличие или развитие остеопороза (МНЕНИЕ).

16.4a. ДЭРА-сканирование следует выполнять в ближайшем послеоперационном периоде и затем спустя 12 месяцев и 2 года после трансплантации почки (МНЕНИЕ).

16.4b. Если к моменту трансплантации или при последующих исследованиях сумма баллов МПК ≤2, то следует планировать терапию парентеральными аминобифосфонатами (МНЕНИЕ).

16.5. Лечение нарушений костного и минерального обмена у реципиентов трансплантата должно проводиться в соответствии с уровнем почечной функции согласно рекомендациям 1–15 для больных ХЗП (МНЕНИЕ).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Нарушения минерального и костного обмена широко распространены у больных с хроническими заболеваниями почек (ХЗП). В табл. 2 представлен перечень основных видов этих нарушений [4–15]. Процессы, вызывающие нарушения минерального обмена и ведущие к болезням кости, развиваются уже на начальных стадиях ХЗП, сохраняются на всем протяжении прогрессирующей потери функции почек и могут подвергаться как положительному, так и отрицательному воздействию различных терапевтических подходов. В этом и последующих разделах стадия ХЗП определяется согласно «Клиническим практическим рекомендациям по хроническим заболеваниям почек: оценка, классификация и стратификация» (табл. 1).

Таблица 1. Стадии хронических заболеваний почек

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)
1	Поражение почек с сохранной или повышенной СКФ	≥90
2	Поражение почек с легким снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Тяжелое снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)

Примечание. Хроническое заболевание почек определяется как поражение почек или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, сохраняющиеся в течение >3 месяцев. Поражение почек определяется как патологическое отклонение в работе почек или наличие маркеров повреждения почек, включая изменения в анализах крови или мочи или по результатам методов визуализации.

ПАТОГЕНЕЗ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХЗП

Гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз

У больных с ХЗП практически во всех случаях развивается вторичная гиперплазия паращитовидных желез с повышением уровня паратгормона (ПТГ) в крови. Это является следствием *гипокальциемии*, развивающейся при заболеваниях почек, и/или дефицита 1,25-дигидроксихолекальциферола [$1,25(OH)_2D_3$], который может прямо воздействовать на функцию паращитовидных желез. Прогрессирующая утрата функции почек сопровождается уменьшением числа рецепторов витамина D (VDR) и кальцийчувствительных рецепторов (CaR) паращитовидных желез, что делает последние более устойчивыми к действию витамина D и кальция. Кроме того, на функцию и рост паращитовидных желез непосредственно воздействует гиперфосфатемия. Все эти события приводят к утяжелению вторичного гиперпаратиреоза.

Для объяснения патогенеза гипокальциемии предложено, по крайней мере, 3 гипотезы: (a) ретенция фосфатов, (b) устойчивость скелета к кальциемическому действию ПТГ и (c) изменение метаболизма витамина D. Энтузиазм и энергия, с которыми сторонники этих гипотез защищали свои концепции, создали впечатление, что главное противоречие существует в патогенезе гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза. Тем не менее эти варианты не взаимоисключают друг друга, а, скорее, взаимосвязаны. Вместе эти факторы формируют единое и комплексное толкование гипокальциемии при ХЗП и обеспечивают основу для ведения больных с изменениями минерального и костного обмена при ХЗП.

Таблица 2. Основные виды нарушений минерального обмена при почечной недостаточности [4–15]

• Гипокальциемия
• Вторичный гиперпаратиреоз
• Гиперфосфатемия
• Нарушение всасывания кальция в кишечнике
• Нарушение обмена витамина D
• Костная патология
• Кальцификация мягких тканей, включая кальцификацию коронарных артерий и сердечных клапанов
• Нарушение регуляции обмена фосфора, кальция и магния почками
• Кожный зуд
• Проксимальная миопатия
• Изъязвление кожи и некрозы мягких тканей

Роль ретенции фосфатов. Предложено несколько доказательств, утверждающих, что ретенция фосфатов может вызывать вторичный гиперпаратиреоз. Во-первых, у поросят на высокофосфатной диете описано состояние, названное *«болезнью чихания»*. При этом состоянии развивается генерализованный фиброзный остит с последующей деформацией носовых раковин, проявляющейся в виде затрудненного дыхания и чихания. Эта болезнь была воспроизведена у лошадей. На фоне высокофосфатной низкокальциевой диеты у этих животных развивались хромота и увеличение размеров лицевой части черепа («большая голова»). Оба отклонения были результатом остеокластической резорбции кости. Первоначально у этих животных развивались гиперфосфатемия и гипокальциемия с последующим снижением фосфатов и увеличением сывороточного кальция. Паращитовидные железы были в состоянии диффузной гиперплазии. Эти наблюдения демонстрируют, что прием с пищей чрезмерного количества фосфата связан с вторичным гиперпаратиреозом даже в отсутствии ХЗП.

Во-вторых, показано, что прием неорганического фосфата вызывает транзиторный рост уровней сывороточного фосфора, падение концентрации ионизированного кальция и значительное повышение уровней ПТГ в крови даже при наличии нормальной функции почек.

В-третьих, как было показано в экспериментах на собаках, развитие вторичного гиперпаратиреоза при снижении функции почек зависит от количества поступающих с пищей фосфатов. Когда поступление фосфатов с пищей уменьшали пропорционально вызванному в ходе эксперимента снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), удавалось предотвратить развитие гиперпаратиреоза.

Таким образом, очевидно, что ретенция фосфатов и гиперфосфатемия могут вызывать вторичный гиперпаратиреоз при наличии сниженной функции почек или полном ее отсутствии. Следовательно, так как вторичный гиперпаратиреоз встречается на ранних стадиях ХЗП, то и развитие гиперфосфатемии ожидается уже на ранней стадии снижения функции почек. Однако доступные данные указывают на то, что больные с умеренным снижением функции почек (стадия 3 ХЗП) не имеют гиперфосфатемии, а имеют или нормальную концентрацию фосфатов в крови или легкую гипофосфатемию. Чтобы объяснить это расхождение, было выдвинуто предположение, что транзиторное и, возможно, неопределяемое увеличение сывороточного фосфора встречается на ранних стадиях ХЗП при снижении функции почек. Такая кратковременная гиперфосфатемия непосредственно уменьшает уровень ионизированного кальция в крови, что, в свою очередь, стимулирует паращитовидные железы выделять большее количество паратгормона (ПТГ). Повышение уровней ПТГ в крови уменьшит канальциевую реабсорбцию фосфата в почках и увеличит экскрецию фосфатов в мочу, тем самым вернув сывороточные уровни фосфора и кальция к нормальным, но за счет нового устойчивого состояния, характеризующегося повышенными уровнями ПТГ в крови.

Этот постулат подразумевает, что адаптационные изменения, наблюдающиеся у больных с начальной стадией снижения функции почек и ведущие к вторичному гиперпаратиреозу, направлены на поддержание нормального фосфатного гомеостаза. Однако существует достаточное количество доказательств, указывающих на то, что гомеостаз фосфатов при ХЗП может поддерживаться и без развития вторичного гиперпаратиреоза. Во-первых, у собак с удаленными щитовидной и паращитовидной железами и с экспериментально индуцированным снижением функции почек сывороточный кальций поддерживался на нормальном уровне дополнительным назначением витамина D, фракция фильтруемого фосфата, экскретируемого почками, увеличилась, и сывороточная концентрация фосфора оставалась нормальной, несмотря на снижение функции почек. Во-вторых, у крыс, иммунизированных антителами против базальной мембраны канальцев, развивался интерстициальный нефрит, ухудшалась почечная функция и почки теряли способность образовывать циклический АМФ в ответ на ПТГ. Несмотря на эти изменения, фракция фильтруемого фосфата, экскретируемого в мочу, заметно увеличилась. В-третьих, исследование на крысах со сниженной почечной функцией ясно продемонстрировало, что ПТГ не является основным регулятором обработки фосфата почкой. В-четвертых, очень высокая фракционная экскреция фосфата имеет место у больных с ХЗП даже после тотальной паратиреоидэктомии.

Если последовательность событий, описанных в соответствии с гипотезой ретенции фосфатов, действительно имеет место, базальные сывороточные уровни фосфора и кальция должны отражать одну из следующих комбинаций: гиперфосфатемия и гипокальциемия, нормофосфатемия и нормокальциемия или гипофосфатемия и гиперкальциемия. Последняя может встречаться, если адаптивная реакция паращитовидных желез чрезмерна, как в случае с индуцированным пищей вторичным гиперпаратиреозом у лошадей. Однако данные существующих исследований демонстрируют, что средние сывороточные уровни и фосфора, и кальция у большинства больных с умеренно

сниженной функцией почек фактически более низкие, чем у нормальных субъектов. Эти наблюдения нельзя объяснить только теорией ретенции фосфатов. Таким образом, генезу гипокальциемии на начальных стадиях ХЗП способствуют и другие факторы.

Эти соображения не означают, что ретенция фосфатов не является важным фактором в патогенезе гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза при ХЗП. Скорее, это означает, что ретенция фосфатов в ходе ХЗП может способствовать гипокальциемии через иные механизмы, а не только посредством прямого влияния гиперфосфатемии на сывороточный кальций.

Следует упомянуть, что при более выраженном снижении функции почек (стадии 4 и 5 ХЗП), когда развивается гиперфосфатемия, повышенные уровни фосфора могут снижать уровни кальция в крови и способствовать гипокальциемии. Кроме того, экспериментально доказано, что сверхвысокие уровни сывороточного фосфора могут прямо воздействовать на функцию паращитовидных желез; такие высокие уровни сывороточного фосфора могут стимулировать гиперплазию паращитовидных желез независимо от гипокальциемии и/или сниженных уровней $1,25(OH)_2D_3$ в крови. Гиперфосфатемия оказывает прямое влияние на посттранскрипционные механизмы, вследствие которых увеличиваются синтез и секреция ПТГ.

Роль резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ. Повышение уровня кальция в ответ на инфузию ПТГ или на острое повышение уровней эндогенного ПТГ в крови заметно нивелируется у больных с легким и умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 25–85 мл/мин/1,73 м^2 [0,42–1,42 мл/с/1,73 м^2]). Это указывает на то, что резистентность скелета к кальциемическому действию ПТГ возникает на ранних стадиях процесса снижения функции почек. Также это нарушение было отмечено у больных с выраженным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин/1,73 м^2 [0,33 мл/с/1,73 м^2]), у леченных гемодиализом и у многих реципиентов почечного трансплантата, почечная функция которых обычно снижена (клиренс креатинина 71 ± 6,7 мл/мин/1,73 м^2 [1,18 ± 0,11 мл/с/1,73 м^2]).

Резистентность скелета к кальциемическому действию ПТГ также отмечается у больных с острой почечной недостаточностью. У этих больных почти всегда наблюдается гипокальциемия. Есть данные об умеренной (диапазон 7,5–8,0 мг/дл) и более выраженной степени гипокальциемии. Гипокальциемия появляется на стадии олигурии и сохраняется на протяжении периода полиурии. Свидетельством того, что гиперфосфатемия при ОПН не является главным фактором в развитии гипокальциемии, могут служить, наряду с высокими, низкие и нормальные сывороточные концентрации фосфора у этих больных. Также гипокальциемия не может быть объяснена недостаточной функцией паращитовидных желез, так как уровни ПТГ в крови у этих больных увеличены и обратно коррелируют с концентрациями сывороточного кальция. Более того, инфузия ПТГ не в состоянии вызвать закономерное повышение уровня сывороточного кальция. Все эти нарушения регрессируют после восстановления функции почек.

Эти наблюдения доказывают устойчивость скелета к кальциймобилизующему действию ПТГ. Такая резистентность встречается на ранних стадиях ОПН и при хронических заболеваниях почек и не регрессирует во время лечения гемодиализом. Это состояние – важный фактор в развитии гипокальциемии при заболеваниях почек и в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза у этих больных.

Ряд исследований на собаках с удаленными щитовидной и паращитовидными железами с разными моделями ОПН (двусторонняя перевязка мочеточников, двусторонняя нефрэктомия или обходное дренирование обоих мочеточников в яремные вены) продемонстрировал, что резистентность скелета к кальциемическому действию ПТГ частично обусловлена дефицитом $1,25(OH)_2D_3$ и полная коррекция дефицита требует адекватных количеств и $1,25(OH)_2D_3$ и $24,25(OH)_2D_3$. По данным других исследований, резистентность скелета к кальциемическому действию ПТГ, по крайней мере частично, обусловлена сниженной регуляцией рецепторов ПТГ. Действительно, несколько исследований показали, что во многих органах при уремии (включая почки, печень и сердце) снижена регуляторная активность рецепторов PTH-PTHrP. Эта сниженная регуляторная активность рецепторов PTH-PTHrP обусловлена не высокими уровнями ПТГ в крови, а индуцированным ПТГ местным повышением базальных уровней внутриклеточного кальция (цитозольный кальций) в вышеназванных органах. При почечной недостаточности базальные уровни цитозольного кальция увеличены во всех органах и коррекция этого расстройства назначением блокаторов кальциевых каналов приводит к восстановлению регуляции рецепторов PTH-PTHrP.

Роль нарушений метаболизма витамина D. Экспериментальные данные, процитированные ранее, свидетельствуют о нарушениях метаболизма витамина D и/или дефиците одного или большего количества метаболитов витамина D у больных с ранними стадиями ХЗП (стадии 2 и 3), так как эти пациенты имеют резистентность скелета к каль-

циемическому действию ПТГ. Действительно, у больных с 2-й и 3-й стадиями ХЗП были найдены нарушения функции органов-мишеней витамина D (ухудшение кишечной абсорбции кальция и/или дефектная минерализация остеоида), что указывает на наличие относительного или абсолютного дефицита витамина D.

У больных с умеренными стадиями ХЗП (клиренс креатинина >50 мл/мин/1,73 м^2 [0,83 мл/с/1,73 м^2]) обычно отмечаются нормальные или слегка повышенные уровни $1,25(OH)_2D_3$ в крови, хотя как у взрослых, так и у детей отмечались также и низкие уровни витамина D. Поэтому, вероятно, абсолютный дефицит и/или резистентность к витамину D [нормальные уровни $1,25(OH)_2D_3$ в крови] развиваются на ранних стадиях ХЗП. Как упомянуто ранее, число рецепторов витамина D (VDR) уменьшается параллельно прогрессирующему снижению функции почек, что приводит к резистентности ответа на витамин D. Уровни $1,25(OH)_2D_3$ в крови при 4-й стадии ХЗП низки и обычно не определяются у диализных больных.

Интересно то, что, несмотря на наличие адекватной функционирующей почечной массы у больных с умеренным снижением функции почек (стадия 2), продукция $1,25(OH)_2D_3$ не увеличивается адекватно потребностям в витамине D органов-мишеней. Поскольку регуляция почечной 1α-гидроксилазы – фермента, ответственного за продукцию $1,25(OH)_2D_3$, находится под влиянием изменений гомеостаза фосфатов, возможно, ретенция фосфатов, которая может развиваться по мере снижения функции почек, играет роль в нарушениях продукции $1,25(OH)_2D_3$. Действительно, ограничение приема фосфатов с пищей по мере снижения СКФ у взрослых со 2-й стадией ХЗП было связано со значительным увеличением в крови уровней $1,25(OH)_2D_3$ и с биологически естественной нормализацией ответа органов-мишеней на воздействие витамина D.

Механизмы, посредством которых ограничение приема фосфатов с пищей у больных со 2-й стадией ХЗП связано с увеличением продукции $1,25(OH)_2D_3$, не ясны. Этот эффект не кажется обусловленным изменениями сывороточных уровней фосфора, потому что не выявлено каких-либо значительных изменений этого параметра у взрослых. Влияние пищевого фосфата на почечную продукцию $1,25(OH)_2D_3$ могло бы быть опосредовано изменениями трансцеллюлярного потока фосфата и/или концентрации неорганического фосфора в клетках почечной коры. Действительно, исследование на крысах показало, что уровень неорганического фосфора в почечных клетках уменьшается при назначении диеты с ограничением фосфатов.

Взаимодействие между $1,25(OH)_2D_3$ и паращитовидными железами. Имеющиеся данные указывают на то, что $1,25(OH)_2D_3$ может оказывать прямое воздействие на паращитовидные железы. Во-первых, экспозиция с $1,25(OH)_2D_3$ и *in vivo*, и *in vitro* может прямо подавлять активность паращитовидных желез. Во-вторых, $1,25(OH)_2D_3$ делает паращитовидные железы более восприимчивыми к подавляющему действию кальция. Такой эффект $1,25(OH)_2D_3$ может корректировать патологический сдвиг заданного значения для кальция в паращитовидных железах у больных с ХЗП. В-третьих, $1,25(OH)_2D_3$ подавляет информационную РНК предшественника ПТГ (препро-ПТГ) дозозависимым образом. Таким образом, возможно, дефицит $1,25(OH)_2D_3$ может инициировать вторичный гиперпаратиреоз даже в отсутствии явной гипокальциемии, что было продемонстрировано на собаках со сниженной почечной функцией.

Регуляция гена паратгормона витамином D, кальцием и фосфором. Вторичный гиперпаратиреоз при ХЗП обусловлен увеличенным синтезом и секрецией ПТГ, вторичным к увеличению экспрессии гена ПТГ и пролиферации клеток паращитовидных желез. $1,25(OH)_2D_3$ действует непосредственно на ген ПТГ, вызывая уменьшение его транскрипции и, следовательно, синтеза ПТГ. Гипокальциемия увеличивает, а гипофосфатемия уменьшает экспрессию гена ПТГ, влияя на устойчивость мРНК ПТГ. Таким образом, имеется увеличение стабильности мРНК ПТГ, связанное с гипокальциемией, приводящее к увеличенному синтезу белка ПТГ. Напротив, стабильность мРНК ПТГ уменьшается при гипофосфатемии, приводя к увеличению деградации мРНК ПТГ и, следовательно, снижению образования ПТГ. Таким образом, эффекты гиперкальциемии и гипофосфатемии на синтез ПТГ являются посттранскрипционными.

ИНТЕГРАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА (РИС. 1)

Клинические и экспериментальные доказательства, рассматриваемые в настоящее время, допускают комплексный характер патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при ХЗП. По всей видимости, ретенция фосфатов, развивающаяся при снижении функции почек, влияет на увеличение продукции $1,25(OH)_2D_3$ почками у больных с ХЗП при увеличенной потребности в этом метаболите. Таким образом, развивается состояние абсолютного или относительного дефицита витамина D, ведущее к патологической кишечной абсорбции кальция и снижению кальциемической реакции

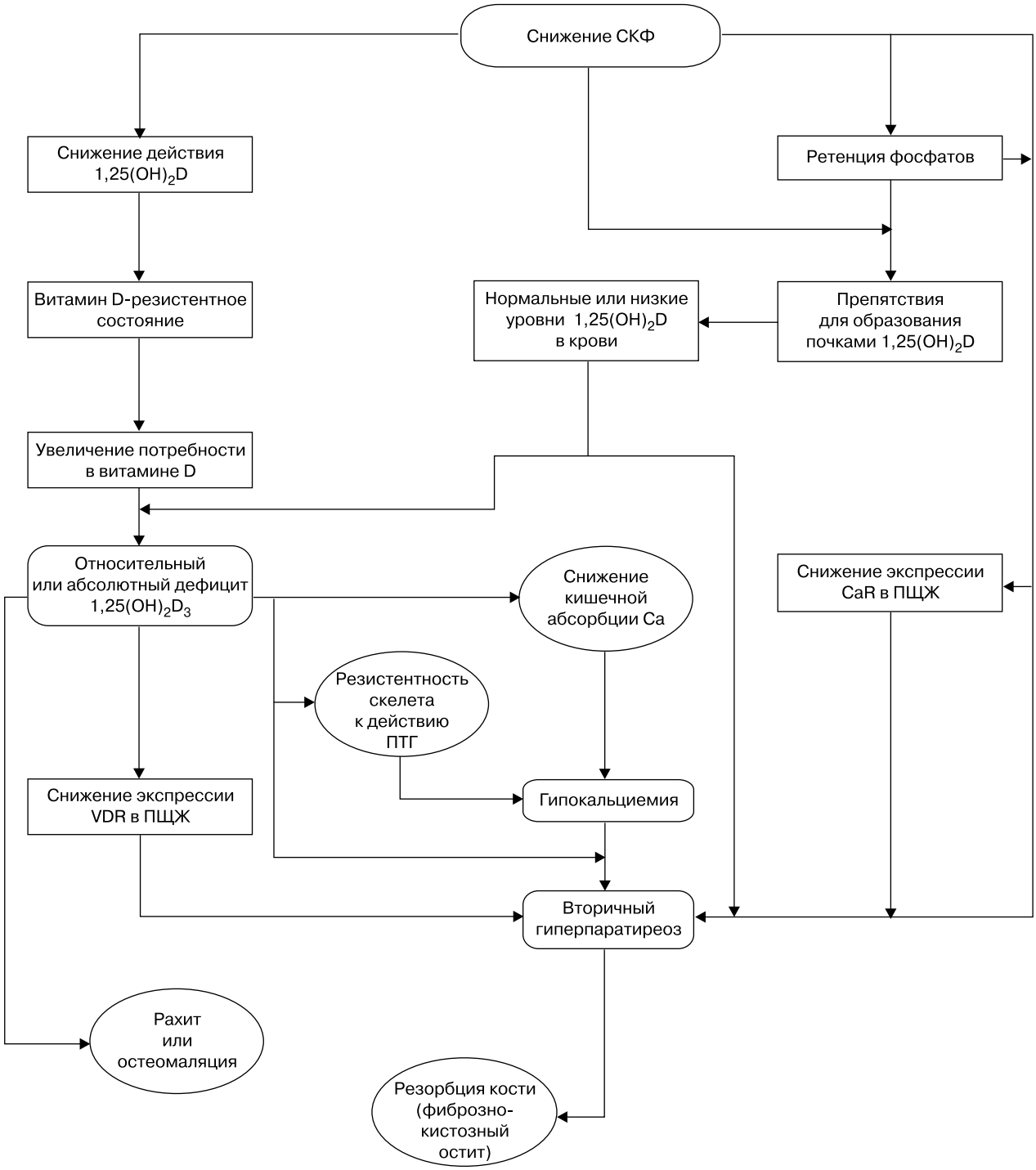


Рис. 1. Патогенез нарушений минерального обмена и патологии скелета при ХЗП

на ПТГ. Оба патологических состояния приводят к гипокальциемии, которая в свою очередь вызывает вторичный гиперпаратиреоз. Хотя это заключение означает важную роль ретенции фосфатов в генезе вторичного гиперпаратиреоза при ХЗП, путь, посредством которого достигается эффект ретенции фосфатов, отличается от первоначально предложенного. По первоначальной теории, ретенция фосфатов на ранних стадиях ХЗП связана с повышением уровней сывороточного фосфора и закономерным снижением уровней сывороточного ионизированного кальция, который в свою очередь стимулирует активность паращитовидных желез. Однако следует подчеркнуть, что если отмеченная

гиперфосфатемия действительно развивается у больных с ХЗП, она может прямо снижать уровень сывороточного кальция и способствовать тяжести гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза. Кроме того, гиперфосфатемия, по существу, может стимулировать синтез паратгормона, оказывая влияние на экспрессию гена ПТГ посредством посттранскрипционных механизмов. Na-P-переносчик, присутствующий в паращитовидных железах, может играть роль в процессе, который делает паращитовидные железы чувствительными к уровню внеклеточного фосфора.

Дополнительный путь, посредством которого абсолютный или относительный дефицит $1,25(OH)_2D_3$, независимый от гипокальциемии, может опосредованно вызывать вторичный гиперпаратиреоз, связан с его прямым эффектом на паращитовидные железы, как уже обсуждалось ранее.

Комплексный патогенез вторичного гиперпаратиреоза имеет важные клинические проявления. Это согласуется с гипотезой, что ограничение приема фосфатов с пищей по мере снижения СКФ у больных с ХЗП и является достаточным условием для обратного развития вторичного гиперпаратиреоза и других отклонений минерального обмена. Однако достижение должного и адекватного ограничения приема фосфатов с пищей и успешного соблюдения больным диетического режима может оказаться трудным. Поскольку доступные данные указывают на то, что ограничение приема фосфатов с пищей оказывает свой эффект через увеличение продукции $1,25(OH)_2D_3$, и так как этот метаболит витамина D также оказывает прямое влияние на паращитовидные железы, альтернативным терапевтическим подходом будет назначение $1,25(OH)_2D_3$. Действительно, лечение больных с 3-й стадией ХЗП $1,25(OH)_2D_3$ в течение 12 месяцев было связано с улучшением или нормализацией нарушений минерального обмена, включая вторичный гиперпаратиреоз и патологию скелета.

Структура и функция паращитовидных желез

У больных с ХЗП практически всегда имеется гиперплазия паращитовидных желез, но степень увеличения объема и массы желез среди больных и даже у одного больного в каждой из этих 4 паращитовидных желез различается. Размер желез может превышать норму в 10–50 раз. Иногда паращитовидные железы у больных с ХЗП имеют нормальный размер. Гистологически в железах наблюдается гиперплазия главных клеток с гиперплазией оксифильных клеток или без нее. Обычная клетка при гиперплазии – вакуолизированная или хронически стимулированная главная клетка шириной 6–8 мкм, с резко очерченной плазматической мембраной. В гиперплазированных железах могут обнаруживаться узловатые или аденоматозно-подобные массы. Эти узелки хорошо ограничены и окружены фиброзной капсулой. Клетки в составе узелков имеют меньшую плотность VDR и CaR и более высокий пролиферативный потенциал, чем клетки при диффузной гиперплазии. Начальным изменением структуры паращитовидных желез является поликлональная диффузная гиперплазия. Клетки с более низкой плотностью VDR и CaR начинают моноклонально пролиферировать (с образованием узелков на фоне диффузной гиперплазии) и образуют узелки. Появление моноклональных узелков различного размера может привести к мультинодулярной гиперплазии. С другой стороны, клетки одного из узелков могут развиваться быстрее и более энергично, образуя очень большие узлы, которые почти полностью занимают железу (отдельная узловатая железа). Молекулярные изменения включаются в онкогенез паращитовидной железы при ХЗП. Однако точный характер отклонений, лежащих в основе моноклональной пролиферации клеток, и биохимические и молекулярные процессы, ответственные за различия в пролиферативных потенциалах этих узелков, пока еще не объяснены.

Гипокальциемия, относительный или абсолютный дефицит $1,25(OH)_2D_3$ и ретенция фосфатов или гиперфосфатемия – самые важные факторы, ответственные за гиперплазию паращитовидных желез. Поскольку гипокальциемия и относительный или абсолютный дефицит $1,25(OH)_2D_3$ (устойчивость к витамину D) могут проявляться на ранних стадиях ХЗП, гиперфункция паращитовидных желез также встречается в начальной стадии заболеваний почек. Действительно, повышенные уровни ПТГ в крови могут отмечаться при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2.

Появление спонтанной и стойкой гиперкальциемии у некоторых больных с уремией (4-й и 5-й стадии ХЗП) привело к предположению, что паращитовидные железы у этих больных могут, в конечном счете, становиться автономными. Однако после вливания кальция уровень ПТГ крови у этих больных неизменно снижается, не достигая, однако, нормальных уровней. Таким образом, функция паращитовидных желез у этих больных подавляется при высоких уровнях сывороточного кальция. Появление спонтанной гиперкальциемии и невозможность снижения уровней ПТГ в крови до нормальных величин после вливания кальция у уремических больных (стадии 4 и 5 ХЗП) наиболее вероятно обусловлены большой массой паращитовидных желез у этих лиц. Также может наблюдаться дисрегуляция высвобождения ПТГ на клеточном уровне. Действительно, исследования

в лабораторных условиях дисперсии клеток паращитовидных желез таких больных показывают, что необходима более высокая концентрация кальция для достижения супрессии секреции ПТГ. Это интерпретировалось как указание на изменение заданного значения для кальция; данное расстройство, по крайней мере частично, обусловлено дефицитом $1,25(OH)_2D_3$. Истинные аденомы могут развиваться и функционировать автономно в некоторых случаях вторичного гиперпаратиреоза, но такие случаи встречаются нечасто. Использование термина «третичный гиперпаратиреоз» следует ограничивать теми случаями, когда доказано, что истинная аденома развилась в уже гиперплазированной железе.

Высвобождение ПТГ из паращитовидных желез контролирует множество факторов, вызывая изменения функции клеток паращитовидных желез. Кальций – самый важный регулятор секреции ПТГ, и влияние кальция опосредовано изменениями его внутриклеточной концентрации. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция влияет на секрецию ПТГ посредством нескольких клеточных механизмов, таких, как ингибиция накопления cAMP или его действия и/или стимуляция внутриклеточной деградации уже образованного ПТГ.

CaR расположен в мембране клеток паращитовидных желез. Этот белок-рецептор играет важную роль в способности паращитовидных желез распознавать изменения концентраций ионов кальция в крови, а также CaR опосредует влияние кальция на секрецию ПТГ паращитовидными железами. При ХЗП наблюдается снижение плотности CaR в клетках паращитовидных желез. Уровни сывороточного кальция и $1,25(OH)_2D_3$, так же как пищевой фосфат, вероятно, не регулируют синтез CaR.

Связь между уровнями кальция в сыворотке и паращитовидных железах и изменениями секреции ПТГ специфична у больных с ХЗП. У здоровых лиц график этой зависимости имеет S-образный вид в пределах узкого диапазона концентраций кальция, но у больных с ХЗП необходимы более высокие уровни сывороточного кальция для подавления секреции ПТГ по сравнению с нормальными субъектами. Также у больных с ХЗП уменьшается чувствительность аденилатциклазы паращитовидных желез к ингибирующему влиянию кальция. Этот эффект ухудшает способность кальция ингибировать секрецию ПТГ, что может оцениваться изменениями заданного значения для кальция. Заданное значение определяется как концентрация кальция, которая вызывает половину максимальной ингибиции ПТГ, и он является средней точкой между максимальной и минимальной секрецией ПТГ. Действительно, изменения заданного значения для кальция со смещением вправо (например, 50% ингибирование секреции ПТГ встречается при более высоких концентрациях кальция) наблюдались в паращитовидных железах больных с первичным или вторичным гиперпаратиреозом. Назначение $1,25(OH)_2D_3$ диализным больным было связано с супрессией секреции ПТГ и со смещением заданного значения влево, что согласуется с гипотезой, что дефицит этого метаболита витамина D играет важную роль в генезе вторичного гиперпаратиреоза при ХЗП.

Таким образом, имеющиеся доказательства показывают, что у больных с ХЗП структурные изменения паращитовидных желез (увеличение их массы вследствие диффузной и узловой гиперплазии) и их функциональные расстройства (смещение заданного значения для кальция вправо) ответственны за увеличение образования и высвобождения ПТГ. Поскольку изменения структуры и функции паращитовидных желез при ХЗП встречаются рано, уровни ПТГ в крови увеличиваются, когда СКФ падает ниже 60 мл/мин/1,73 м^2.

После секреции интактного ПТГ паращитовидными железами он расщепляется печенью до N- и C-терминальных фрагментов. Периоды полураспада интактного гормона и его N-терминального фрагмента короткие (приблизительно 5 минут), тогда как C-терминального фрагмента – намного более длинные. 4-я и 5-я стадии ХЗП сопровождаются изменениями метаболизма ПТГ. Ухудшаются удаление интактного гормона печенью и почечный клиренс C-терминального фрагмента. Таким образом, повышенные уровни ПТГ в крови при ХЗП обусловлены как увеличением его секреции, так и снижением деградации. Основной компонент повышенных уровней иммунореактивного ПТГ в крови этих больных – C-терминальные фрагменты и особенно срединные молекулы или срединные участки C-терминальных фрагментов.

Гиперплазия паращитовидных желез у больных с ХЗП плохо поддается обратному развитию, даже после коррекции ее причин. Некоторые исследователи показали, что гиперплазия паращитовидных желез исчезает у всех больных после эффективного подавления секреции ПТГ. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, не понятны. В качестве возможного механизма был предложен апоптоз, и некоторые исследования *in vitro* указывают, что очень высокие концентрации $1,25(OH)_2D_3$ стимулируют апоптоз клеток паращитовидной железы. Такой эффект может также встречаться *in vivo*. Этот феномен использовался для медикаментозной паратиреоидэктомии впрыскиванием $1,25(OH)_2D_3$ непосредственно в гиперплазированные паращитовидные железы. У некоторых больных наблюдались

спонтанные кровоизлияния в гиперплазированные железы, которые могут быть ответственны за регресс гиперплазии паращитовидных желез в редких случаях.

Гиперфосфатемия

Хотя ретенция фосфатов наблюдается рано при ХЗП (стадия 2), гиперфосфатемия становится клинически значимой у больных с выраженной потерей функции почек (стадия 4). Некоторые факторы у больных с ХЗП могут влиять на уровень сывороточного фосфора (табл. 3).

Как упоминалось ранее, повышение сывороточных уровней фосфора наблюдается при падении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 и тяжесть гиперфосфатемии с дальнейшим снижением СКФ нарастает. Диетическое потребление фосфата и фракция фосфата, поглощаемого кишечником, оказывают важное влияние на уровни сывороточного фосфора у пациентов с ХЗП. У этих пациентов имеется лишь умеренное ухудшение кишечной абсорбции фосфатов, но их почки неспособны к адекватному управлению пулом фосфатов. Таким образом, увеличение потребления фосфатов может вызвать заметный рост уровней сывороточного фосфора, когда СКФ падает ниже 30 мл/мин/1,73 м^2.

Кишечная абсорбция фосфатов увеличивается $1,25(OH)_2D_3$, и его назначение больным в 4-й и 5-й стадиях ХЗП может продуцировать или усугублять гиперфосфатемию. У больных со значимой остеомаляцией уровни сывороточного фосфора могут оставаться неизменными или даже снижаться в процессе терапии $1,25(OH)_2D_3$. Это обусловлено депонированием кальция и фосфора в костях, поскольку $1,25(OH)_2D_3$ улучшает минерализацию остеоида и излечивает остеомаляцию.

Фосфат-связывающие препараты (ФСП) делают пищевой фосфат и фосфат, содержащийся в глотаемой слюне и кишечных секретах, неабсорбируемым. Таким образом, у больных, принимающих эти препараты, могут отмечаться нормальные уровни сывороточного фосфора или умеренная гипофосфатемия. Следует подчеркнуть, что эффективность этих препаратов наиболее высока при потреблении фосфатов с пищей в количестве менее 1,0 г/день. При большем потреблении фосфатов (более 2,0 г/день) эффективность ФСП уменьшается и гиперфосфатемия может сохраняться, несмотря на их использование.

Важными факторами, определяющими уровень сывороточного фосфора в 4-й и 5-й стадии ХЗП, являются гиперсекреция ПТГ и реакция скелета на высокие уровни этого гормона. Обычно ПТГ уменьшает канальциевую реабсорбцию фосфатов почками, увеличивает экскрецию фосфатов с мочой и, следовательно, поддерживает уровни сывороточного фосфора. Этот эффект постепенно нивелируется по мере ухудшения функции почек (СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2). У больных с выраженным поражением почек исчезает способность реагировать на дальнейшие приращения ПТГ дополнительным увеличением экскреции фосфатов. Увеличенная резорбция кости, вызванная высокими уровнями ПТГ, приводит к высвобождению кальция и фосфора из кости во внеклеточную жидкость. Такой фосфор не может экскретироваться почками, и поэтому растет сывороточная концентрация фосфора. Тот же самый феномен встречается у диализных больных. Несколько клинических наблюдений поддерживают это представление. Во-первых, уровни сывороточного кальция и фосфора более высоки у больных с тяжелой почечной недостаточностью (стадия 5) и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, чем у больных с сопоставимой степенью почечной недостаточности, но без тяжелого гиперпаратиреоза. Во-вторых, после тотальной или субтотальной паратиреоидэктомии у больных с почечной недостаточностью и тяжелой степенью вторичного гиперпаратиреоза сывороточные концентрации кальция и фосфора падают (рис. 2). В-третьих, когда больные с хроническими заболеваниями почек и явным вторичным гиперпаратиреозом лечатся гемодиализом, уровни сывороточного фосфора могут оставаться не только выше нормы, но и могут

Таблица 3. Факторы, влияющие на уровень сывороточного фосфора при ХЗП

• Уровень остаточной функции почек
• Потребление фосфатов с пищей
• Прием фосфат-связывающих препаратов
• Степень вторичного гиперпаратиреоза и чувствительность скелета к паратгормону
• Степень дефицита витамина D и лечение витамином D или его метаболитами
• Баланс между деградацией и синтезом тканевого белка
• Частота, продолжительность и адекватность диализа
• Парентеральное питание
• Прием большого количества кальциевых добавок

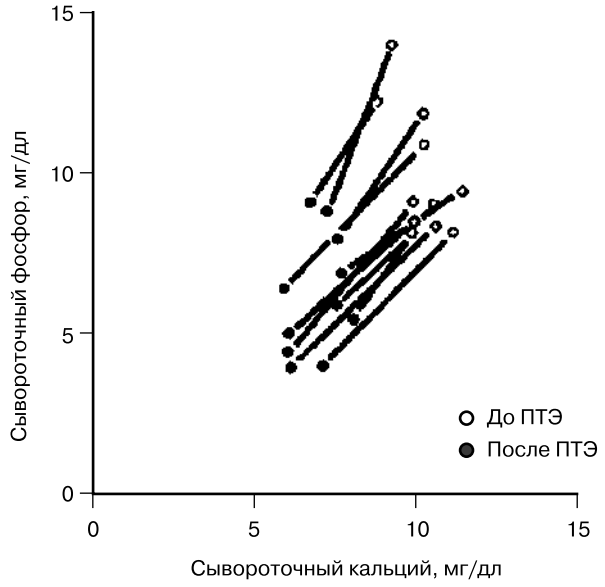


Рис. 2. Изменения общего сывороточного кальция и неорганического фосфора, наблюдавшиеся у 11 больных с уремией до и после субтотальной паратиреоидэктомии. Воспроизведено с разрешения [16]

после диализа быстро возвращаться («рикошет») к преддиализным уровням.

Сдвиг баланса между синтезом и распадом белка в сторону катаболизма, наблюдаемый при инфекциях, травмах, голодании и назначении глюкокортикоидов или тетрациклина, может вызывать увеличение сывороточных концентраций фосфора. Парентеральное введение растворов, содержащих большие количества глюкозы и аминокислот, вызывает у таких больных резкое снижение уровней сывороточного фосфора. Также концентрация сывороточного фосфора может падать во время возобновления приема пищи после периода калорийной или белковой недостаточности.

Применение препаратов кальция у больных с 4-й и 5-й стадиями ХЗП приводит к снижению сывороточных уровней фосфора вследствие способности этих составов связывать фосфат в кишечнике. Кроме того, препараты кальция вызывают повышение его уровня в сыворотке, которое ингибирует функцию паращитовидных желез и приводит к падению уровней ПТГ в крови. За этим следует снижение сывороточных уровней фосфора, как обсуждалось выше.

Измененный метаболизм витамина D

У больных с 2-й и 3-й стадиями ХЗП может отмечаться витамин D-резистентное состояние и/или состояние относительного дефицита витамина D. Поскольку почечная функция продолжает ухудшаться, развивается состояние абсолютного дефицита витамина D с уменьшением уровней $1,25(OH)_2D_3$ в крови, когда СКФ падает ниже 50 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3) у детей и ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 4) – у взрослых. У больных с ренопривным состоянием и у больных, леченных диализом, уровни $1,25(OH)_2D_3$ в крови обычно не определяются. В поздних стадиях ХЗП (стадии 4 и 5) уменьшается количество рецепторов витамина D (VDR), что ведет к резистентности к его действию. Таким образом, у таких больных имеется и дефицит витамина D, и устойчивость к действию витамина D.

Уровни 25-гидроксивитамина D [$25(OH)D_3$] в крови у больных с ХЗП могут быть низкими. Низкие уровни $25(OH)D_3$ могут встречаться у больных с протеинурией нефротического диапазона из-за потерь $25(OH)D_3$ с мочой, у больных на перитонеальном диализе – вследствие потерь $25(OH)D_3$ в перитонеальный раствор или у лиц с пищевым дефицитом витамина D.

Биологические последствия дефицита витамина D многочисленны и проявляются нарушениями функции его органов-мишеней: паращитовидных желез, скелета, кишечника и скелетных мышц (табл. 4). Поскольку другие органы, такие, как яички, миокард и поджелудочная железа, имеют рецепторы для $1,25(OH)_2D_3$, возможно, дефицит этого метаболита витамина D играет роль в дисфункции этих органов при почечной недостаточности.

Таблица 4. Биологические последствия дефицита витамина D и его метаболитов

• Сдвиг заданного значения кальция в паращитовидных железах
• Вторичный гиперпаратиреоз
• Резистентность скелета к кальциемическому действию паратгормона
• Ухудшение минерализации остеоида
• Нарушения образования и созревания коллагена
• Замедление роста у детей с уремией
• Дефект кишечной абсорбции кальция и фосфора
• Нарушения структурной целостности слизистой оболочки кишечника
• Проксимальная миопатия

Факторы, ответственные за уменьшение количества ВДР (VDR) при почечной недостаточности, остаются неясными, но могут включать (a) уменьшение уровней $1,25(OH)_2D_3$, потому что этот метаболит воздействует на продукцию ВДР (низкие уровни $1,25(OH)_2D_3$ уменьшают уровни мРНК ВДР); (b) гиперпаратиреоз при ХЗП (высокие уровни ПТГ вмешиваются в индуцированную $1,25(OH)_2D_3$ апрегуляцию образования ВДР); и (c) уремические токсины, которые могут уменьшать стабильность мРНК ВДР, приводя к снижению экспрессии ВДР-белка.

Действие витамина D опосредуется его связыванием с собственным цитозольным рецептором – ВДР. ДНК-связующее место для ВДР является ядерным рецептором, который содержит 2 «цинковых пальца», которые опосредуют связь ВДР с регулирующим промотором в областях ДНК, расположенных выше ответственных за витамин D генов. Этот домен является витамин D-реагирующим элементом (ВДРЭ). Таким образом, связывание комплекса витамин D – ВДР с ВДРЭ приводит к транскрипции специфических мРНК. В поздних стадиях ХЗП наблюдается ухудшение связывания витамина D с ВДР, а также связи комплекса витамин D – ВДР с ВДРЭ. Оба эти события, а также снижение количества ВДР являются ответственными за витамин D-резистентное состояние при тяжелой почечной дисфункции (стадии 4 и 5).

Болезни скелета

Природа и вид болезни кости, которая развивается при ХЗП, могут различаться у разных больных. Эти вариации могут объясняться многочисленными причинами (табл. 5). Существуют 2 главных вида болезни кости, которые обычно наблюдаются у больных ХЗП – увеличенная резорбция кости (фиброзный остеит) и адинамическая болезнь кости. Некоторые больные могут иметь преимущественно один из этих типов, тогда как у других может наблюдаться смешанный вариант болезни кости. Умеренные формы этих нарушений метаболизма кости могут наблюдаться в начальных стадиях ХЗП (стадия 2), и тяжесть их нарастает по мере прогрессирующего ухудшения функции почек. Также может встречаться остеосклероз и остеопороз.

Поражение скелета при избытке ПТГ (высокообменная болезнь кости). Повышенные уровни ПТГ в крови ответственны за увеличение количества остеокластов и их активности, что приводит к увеличенной резорбции кости. С прогрессированием этого процесса развивается тяжелый фиброз с вовлечением костно-мозгового пространства и с гистологической картиной фиброзного остита. Фиброз костного мозга вызван активацией мезенхимальных клеток костного мозга, которые дифференцируются в фибробластоподобные клетки, образующие фиброзную ткань. В этом случае также наблюдается увеличенное образование кости, что доказано увеличением количества остеоида. Фиброзный остеит является высокообменной болезнью кости. Проявления избытка ПТГ в костях уремических больных включают увеличение числа остеокластов и остеобластов, остеокластическую резорбцию кости, расширение гаверсовых лакун, эндостальный фиброз и накопление «волокнистого» остеоида и «волокнистую» кость (woven bone).

Поражение кости при дефектной минерализации. Дефектная минерализация остеоида ведет к рахиту у детей и остеомаляции у взрослых. Гистологически остеомаляция может быть точно диагностирована только при помощи оценки недекальцинированных гистологических препаратов кости. Остеомаляция обусловлена задержкой скорости минерализации кости, что приводит к накоплению избытка неминерализованного остеоида. Однако следует подчеркнуть, что наличие избыточного остеоида совсем не обязательно подразумевает остеомаляцию. Избыток остеоида может быть (a) вторичным по отношению к нарушениям нормальной минерализации (остео-

Таблица 5. Возможные причины разновидностей костной патологии среди больных с хроническими заболеваниями почек

• Возраст больного
• Генетические эффекты
• Лежащее в основе заболевания почек
• Продолжительность почечной недостаточности
• Относительная тяжесть патогенетических процессов, лежащих в основе нарушений метаболизма кости
• Различия в особенностях диеты
• Тип используемой терапии
• Лечение диализом и продолжительность диализной терапии
• Алюминиевая нагрузка
• Сахарный диабет

маляция); или (b) вызван увеличением скорости синтеза костного коллагена, который превышает нормальную минерализацию. Использование двойной тетрациклиновой метки может помочь в дифференциации между этими 2 возможными состояниями и, таким образом, является решающим для диагноза остеомаляции. Скелет при остеомаляции ослаблен, и больные с этой болезнью кости имеют деформации скелета, боли в костях, переломы костей и костно-мышечные расстройства.

Несколько механизмов могут лежать в основе дефектной минерализации остеоида и, следовательно, развития остеомаляции у больных с ХЗП. Наиболее важный фактор в развитии остеомаляции – перегрузка алюминием. Также факторами, ответственными за развитие остеомаляции, являются относительный или абсолютный дефицит витамина D или его активных метаболитов и/или резистентность к их действию. Витамин D может воздействовать на минерализацию посредством нескольких путей метаболизма; он может воздействовать на синтез и созревание коллагена, непосредственно стимулировать минерализацию кости и/или увеличивать уровни кальция и фосфора во внеклеточной жидкости, окружающей кость. Последний эффект – результат действия витамина D на кишечную абсорбцию этих неорганических веществ. Неясно, является ли дефицит одного или более метаболитов витамина D определяющим. Например, несколько аренальных больных с невыявленными уровнями $1,25(OH)_2D_3$ в крови не показали гистологических доказательств остеомаляции. С другой стороны, длительная терапия $1,25(OH)_2D_3$ улучшала или излечивала остеомаляцию у многих больных с поздними стадиями ХЗП. Остеомаляция может более часто наблюдаться у уремических больных с низкими уровнями $25(OH)D_3$ в крови.

Во-вторых, отклонения в образовании и созревании коллагена были найдены у крыс с экспериментальной уремией и у больных с поздними стадиями ХЗП. Эти расстройства приводят к дефекту перекрестной прошивки коллагена и могут воздействовать на минерализацию кости. Данные отклонения в метаболизме коллагена наиболее вероятно обусловлены дефицитом витамина D. Действительно, лечение $25(OH)D_3$ ведет к обратному развитию этих дефектов.

В-третьих, ингибирование созревания аморфного фосфата кальция в его кристаллической фазе – другой дефект, участвующий в генезе остеомаляции. Содержание магния в костях этих больных увеличено, что может мешать процессу нормальной минерализации. Магний стабилизирует аморфный фосфат кальция и ингибирует его превращение в гидроксиапатит. Содержание пирофосфата в костях также увеличено у этих больных, и пирофосфат может ингибировать минерализацию.

В-четвертых, токсичность алюминия может быть ответственна за известный тип дефекта минерализации, который устойчив к терапии витамином D. Этот тип болезни кости был назван низкообменной болезнью кости или низкообменной остеомаляцией. Она наблюдается, главным образом, у диализных больных с большим содержанием алюминия в кости, у которых алюминий локализуется в области минерализации (т. е. на границе между остеоидом и кальцинированной тканью). С уменьшением использования алюминийсодержащих гелей для контроля гиперфосфатемии распространенность остеомаляции уменьшилась. Увеличенная нагрузка железом, сама по себе или в комбинации с алюминием, может вызывать остеомаляцию у больных с почечной недостаточностью.

Адинамическая болезнь кости. Точные механизмы, лежащие в основе адинамической болезни кости (АБК), полностью не ясны. Она наблюдается у больных с почечной недостаточностью как до, так и после лечения перитонеальным диализом или гемодиализом. Распространенность АБК колеблется у диализных больных в диапазоне 15–60%. В одном исследовании у больных с 4-й стадией ХЗП в 30% биопсий кости наблюдалась гистологическая картина, соответствующая АБК. Этот синдром характеризуется дефектом формирования и минерализации костного матрикса, увеличением толщины остеоида и уменьшением числа и остеобластов, и остеокластов на поверхности кости. Фронт минерализации не имеет чрезмерного количества алюминия. Больные с АБК имеют более низкие уровни ПТГ в крови, чем больные с другими формами болезни кости. Гиперсупрессия активности паращитовидных желез высоким потреблением кальция и/или назначением $1,25(OH)_2D_3$, ведущая к нормальным уровням ПТГ в крови, может быть фактором в генезе АБК. АБК также встречается после паратиреоидэктомии, у больных с ХЗП и сахарным диабетом и у пациентов с увеличенной алюминиевой нагрузкой; во всех этих клинических условиях наблюдаются низкие уровни ПТГ в крови. Эта зависимость между уровнями ПТГ и АБК понятна, потому что гиперсекреция ПТГ у больных с ХЗП нуждается в поддержании нормальной скорости остеогенеза. Общепринято, что необходимы уровни ПТГ в крови, в 2–3 раза превышающие норму, чтобы поддерживать нормальную скорость образования кости и препятствовать появлению АБК.

У больных с АБК увеличена частота явных переломов и микропереломов. Последние вызывают боли в костях. Поглощение кальция адинамической костью уменьшено, и поэтому у больных с АБК мо-

жет развиваться гиперкальциемия при увеличенном потреблении кальция или высоком содержании кальция в диализате.

Остеосклероз и остеопороз. При рентгенографическом исследовании остеосклероз виден как увеличенная плотность кости. Гистологическим проявлением остеосклероза, наиболее вероятно, является избыточный рост неминерализованной трабекулярной кости с увеличением общей массы кости. Поскольку остеосклероз наблюдается в трабекулярных костях, он наиболее выражен в позвонках, костях таза, ребрах, ключицах и метафизах длинных костей, которые и являются преимущественно губчатыми (трабекулярными). У больных с остеосклерозом не выявлено корреляции между поражением кости и какими-либо специфическими шаблонными изменениями в сывороточных уровнях кальция, фосфора или щелочной фосфатазы. Некоторые экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что остеосклероз мог быть индуцирован избыточной концентрацией ПТГ. Действительно, у больных с первичным гиперпаратиреозом могут быть рентгенографические признаки остеосклероза.

Остеопороз рассматривается как уменьшение массы кости с нормальной минерализацией. Иммобилизация, дефицит кальция *per se* и хроническая белковая недостаточность могут быть причинами остеопоротического компонента почечной остеодистрофии. У больных старше 50 лет факторы, вызывающие постменопаузальный, идиопатический или сенильный остеопороз, могут также способствовать скелетным отклонениям при ХЗП.

Роль ацидоза в патологии скелета

Острый ацидоз приводит к значительной потере костного кислоторастворимого карбоната кальция. Его обычно связывают с отрицательным балансом кальция. Кости крыс, получавших диету, поддерживающую постоянный ацидоз, в меньшей степени были подвергнуты кальцификации, чем у контрольных животных, несмотря на адекватное потребление кальция. Показано, что у больных с ХЗП отмечается стойкая положительная задержка водородных ионов, которые частично буферируются костью. Действительно, оценка состава кости при ХЗП выявила потерю углекислого кальция. Эти наблюдения предполагают, что ацидоз может способствовать отрицательному балансу кальция и развитию деминерализации скелета. Однако нет доказательств того, что хронический ацидоз, наблюдаемый при ХЗП, может вести к постоянной потере неорганических веществ кости при потере лабильного компонента карбоната кальция кости. Хотя лечение хронического ацидоза щелочами может приводить к некоторому улучшению отрицательного баланса кальция, положительного баланса кальция все же обычно не наблюдается, а гипокальциемия, боли в костях и рентгенографические отклонения не корригируются. Кроме того, нет убедительных доказательств, свидетельствующих о том, что хронический ацидоз может вызывать дефектную минерализацию. Вероятно, хронический ацидоз при ХЗП не может играть главную роль в патогенезе болезни кости у взрослых больных с ХЗП.

Кальцификация мягких тканей

Разнообразные факторы, присутствующие в 4-й и 5-й стадиях ХЗП, могут предрасполагать к кальцификации мягких тканей (табл. 6). Увеличение фосфорно-кальциевого произведения во внеклеточной жидкости, вероятно, самый важный патогенетический фактор. Распространенность кальцификации мягких тканей высока, когда фосфорно-кальциевое произведение (оба в мг/дл) превышает 70, в то время как кальцификация мягких тканей наблюдается реже, когда фосфорно-кальциевое произведение ниже 50. Этот уровень не всегда выдерживается и из-за биологических вариаций диапазона фосфорно-кальциевого произведения, выше которого происходит кальцификация, и из-за других факторов, включая возраст; рекомендуется, чтобы произведение сохранялось на уровне ниже 55. Алкалоз, который часто встречается после гемодиализа, может сохраняться в течение междиализного периода и может предрасполагать к преципитации солей кальция в мягких тканях. Увеличение локального уровня pH вследствие потерь CO_2 из незащищенной части глаз может вызывать кальцификацию конъюнктивы и роговицы. ПТГ усиливает перемещение кальция в клетки, и состояние вторичного гиперпаратиреоза может играть важную роль в генезе кальцификации мягких тканей при почечной недостаточности. Некоторые факторы, действующие локально, ингибируя кальцификацию, и присутствующие в крови этих больных, вероятно, могут удаляться во время гемодиализа. Локальное повреждение ткани может также предрасполагать к кальцификации, когда фосфорно-кальциевое произведение нормальное или лишь немного повышено. Экспрессия генов, кодирующих некоторые белки, участвующие в профилактике кальцификации, была выявлена в макрофагах и гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов. Один из этих белков, матриксный gla-белок (МГБ), – человеческий белок, содержащий карбоксиглютаминовую кислоту. При его дефиците наблюдается кальцификация медиальной оболочки стенок кровеносных сосудов. Действительно, при выключении синтеза МГБ у гомозиготных мышей отмечалась выраженная кальцификация сосудов.

Таблица 6. Факторы, которые могут предрасполагать к кальцификации мягких тканей при 4-й и 5-й стадиях ХЗП

• Гиперфосфатемия
• Увеличение фосфорно-кальциевого произведения в сыворотке
• Вторичный гиперпаратиреоз
• Местное повреждение тканей
• Рост локального pH тканей
• Удаление ингибиторов кальцификации диализом
• Чрезмерное потребление кальция

Возможно, down-регуляция продукции этого белка встречается при уремии и участвует в генезе сосудистой кальцификации, наблюдаемой у больных с почечной недостаточностью.

Химическая природа кальцификации мягких тканей может варьировать в различных тканях. Таким образом, кальцификаты, обнаруженные в невисцеральных тканях (околосуставная и сосудистая кальцификация), представлены гидроксиапатитом с молярным соотношением Ca:Mg:P, идентичным таковому в кости. Напротив, кальцификаты, обнаруженные во внутренних органах (скелетные и миокардиальные мышцы), состоят из аморфного $(CaMg)_3(PO_4)_2$, в котором намного более высокое содержание магния. Эти наблюдения предполагают, что механизмы, ответственные за кальцификацию различных тканей у уремических больных, могут быть различны.

Кальцификация мягких тканей представляет серьезную проблему у больных с ХЗП. Эта внескелетная кальцификация может локализоваться в артериях (сосудистая кальцификация), в глазных яблоках (кальцификация глаз), во внутренних органах (висцеральная кальцификация), вокруг суставов (околосуставная кальцификация) и в коже (кальцификация кожи).

Сосудистая кальцификация. Сосудистая кальцификация обнаруживается рентгенологически. Кальцификация проявляется как тонкая, зернистая плотность, очерчивающая часть заполненной кровью артерии, дающая рентгенографическое изображение в виде трубки вследствие отложения кальция в средней и внутренней эластичных оболочках артерии. Просвет сосуда обычно не вовлекается. Эта так называемая медиальная кальцификация может сначала наблюдаться в *a. dorsalis pedis* и выглядеть как кольцо или трубка, спускающаяся между первой и второй плюсневыми костями. Кальцификация может также встречаться в атеросклеротических бляшках в интиме крупных сосудов, рентгенографические проявления которой представлены в виде дискретных, беспорядочных затемнений. Возможно, уремические больные более склонны к этому типу кальцификации из-за наличия артериальной гипертензии и склонности к ускоренному атеросклерозу.

Артериальная кальцификация редко наблюдается у детей, нечасто встречается в возрасте между 15 и 30 годами и широко распространена у лиц старше 40 лет. Сосудистая кальцификация наблюдается у больных с почечной недостаточностью и у леченных гемодиализом и сохраняется после трансплантации почки. Распространенность артериальной кальцификации у диализных больных варьирует от 3 до 83%. В целом, распространенность артериальной кальцификации увеличивается с продолжительностью лечения диализом. В исследовании, включавшем 135 больных, результаты которого опубликованы в 1977 году, распространенность сосудистой кальцификации увеличилась с 27% у тех, кто лечился менее 1 года, до 83% – у больных, леченных диализом более 8 лет.

При сосудистой кальцификации могут вовлекаться почти все артерии: артерии предплечья, запястья, кисти, глаз, нижних конечностей, брюшной полости, грудной клетки, таза и головного мозга. Кальцификация может быть очень обширной и делает артерию настолько твердой, что становится невозможным прощупать пульс и даже измерить артериальное давление методом Короткова. Столь выраженная кальцификация может также представлять трудности во время операций по созданию артериовенозных шунтов или фистул для поддерживающего гемодиализа или во время пересадки почки.

Показана незначительная тенденция к обратному развитию артериальной кальцификации; у некоторых больных улучшение или исчезновение артериальной кальцификации встречается в течение месяцев и даже лет после субтотальной паратиреоидэктомии или пересадки почки.

Кальцификация глаз. Кальцификация глаз – наиболее частый тип кальцификации мягких тканей, наблюдаемый в 4-й и 5-й стадиях ХЗП. Депонирование кальция в конъюнктиве глаз может приводить к видимому воспалению и локальному раздражению, так называемому синдрому *красных глаз* при уремии. Это транзиторный процесс, который может продол-

жаться только несколько дней. Рецидивы феномена красных глаз не часты и наблюдаются каждый раз, когда происходят новые отложения кальция в конъюнктиву. Более часто конъюнктивальные отложения кальция являются бессимптомными и видны как белые бляшки или как мелкие точечные депозиты на латеральном или медиальном сегменте конъюнктивы глазного яблока. Также кальциевые депозиты могут встречаться в пределах роговицы на латеральном или медиальном сегментах каймы глаза (так называемая ленточная кератопатия). Наиболее легко эти повреждения распознаются при исследовании с помощью щелевой лампы. Потеря CO_2 через конъюнктивальную поверхность в воздух увеличивает локальный pH глазной ткани, и это повышение pH предрасполагает к депонированию кальция.

Висцеральная кальцификация. Отложения кальция могут обнаруживаться в легких, желудке, миокарде, скелетных мышцах и почках. Эта кальцификация обычно плохо видна при рентгенологическом исследовании, но может быть выявлена при помощи изотопного сканирования с ^{99m}Tc-пирофосфатом.

Висцеральная кальцификация может вызвать серьезные клинические осложнения. Застойная сердечная недостаточность, аритмии и блокады сердца могут встречаться у больных с отложениями кальция в миокарде, проводящей системе сердца, около проводящих путей или в митральном клапане. Кальцификация сердечных клапанов встречается нередко. У больных с легочной кальцификацией может отмечаться нарушение функции легких. У таких больных может снижаться жизненная емкость легких и уменьшаться диффузия моноокиси углерода. Улучшение легочной функции было отмечено после субтотальной паратиреоидэктомии у этих больных. Обширная легочная кальцификация может привести к тяжелому легочному фиброзу, легочной артериальной гипертензии и гипертрофии правого желудочка. Кальцификация сердца и легких представляет главный фактор риска увеличенной заболеваемости и смертности у диализных больных.

Увеличенная оксалатная нагрузка может встречаться в 5-й стадии ХЗП, особенно если больные принимают большие количества аскорбиновой кислоты. Это может быть связано с отложением щавелевокислого кальция в мягкие ткани. Такое депонирование в миокарде или митральных и аортальных клапанах может вызвать кардиомиопатию и застойную сердечную недостаточность, в конечном счете заканчиваясь смертью. Так как витамин С метаболизируется в щавелевую кислоту, рекомендуется, чтобы потребление витамина С больными в 5-й стадии ХЗП было ограничено рекомендуемой ежедневной дозой.

Околосуставная кальцификация. Симптоматическая или бессимптомная околосуставная кальцификация может развиваться у больных с 5-й стадией ХЗП. Распространенность околосуставной кальцификации широко варьирует среди диализных больных. В одном сообщении этот вид кальцификации вообще не описан, в то же время в другой серии диализных больных она обнаруживалась у 52% больных. Распространенность околосуставной кальцификации может возрастать с увеличением продолжительности диализного лечения. В исследовании, включавшем 135 больных, распространенность этого вида кальцификации увеличилась от 9 до 42% с первого по восьмой год диализного лечения. Улучшение контроля сывороточных уровней фосфора привело к тому, что этот тип кальцификации встречается реже.

Околосуставная кальцификация может быть обнаружена при появлении болей, индуцированных отложением кальция, или может быть выявлена при обычном рентгенологическом исследовании. Наиболее часто кальцификация проявляется мелкой дискретной рентгеноплотностью вокруг плечевых суставов, запястий, межфаланговых суставов, бедренных суставов или голеностопных суставов. Могут развиваться тендосиновиты или тендиниты с резкими болями, возможно вызванными отложением микрокристаллов гидроксиапатита. Синовиальная жидкость вовлеченных суставов прозрачная с нормальной вязкостью и нормальным количеством клеток. Это острое околосуставное заболевание называют *кальцифицирующим периартритом*.

Иногда у диализных больных рядом с суставами образуются крупные опухолевые массы, состоящие из инкапсулированной известковой жидкости или пастообразного материала. Эти изменения обычно являются безболезненными, но они могут ограничивать подвижность суставов за счет своего размера. Потребление пищи с высоким содержанием фосфора может усилить развитие так называемой опухолевой кальцификации. Опухолевая кальцификация часто регрессирует при хорошем контроле уровней сывороточного фосфора фосфатсвязывающими антацидами или после субтотальной паратиреоидэктомии.

Кальцификация кожи. Кожные повреждения могут проявиться как маленькие макулы (пятна) или папулы (узелки), состоящие из твердых депозитов кальция, которые лучше всего обнаруживаются химическим анализом мелких биопсийных срезов кожи. Содержание кальция в коже увеличено у большинства уремических больных, и такие изменения наиболее часто наблюдаются у больных с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом. После субтотальной паратиреоидэктомии следует умень-

шение содержания кальция в коже, что подчеркивает роль вторичного гиперпаратиреоза в генезе кожной кальцификации. Кальцификация мягких тканей у детей встречается менее часто, чем у взрослых, и содержание кальция в коже значительно ниже, чем наблюдаемое у взрослых.

Образование кожных язв и некроз тканей. Синдром, характеризующийся развитием прогрессирующих ишемических изъязвлений кожи, вовлекающих пальцы рук и ног, бедра и голени, наблюдается у небольшого количества больных с поздними стадиями почечной недостаточности. Этот синдром встречается у больных после успешной трансплантации почки, у лечившихся гемодиализом и менее часто у больных с 5-й стадией ХЗП, которые не находятся на диализе. Вероятно, этот синдром реже встречается у больных, леченных постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

У больных почти всегда выявляется сосудистая кальцификация, вовлекающая медиальную оболочку артерий, и обнаруживаются рентгенологические доказательства субпериостальной резорбции кости. Уровень кальция в сыворотке обычно нормален, иногда повышен. Период гиперфосфатемии присутствует в течение некоторого времени до проявления синдрома. Повреждениям могут предшествовать или сопутствовать тяжелые боли. Перед появлением язв или некрозов тканей могут развиваться болезненные эритематозные подкожные узелки или синеватые пятна. Феномен Рейно может также предшествовать повреждениям пальцев кистей или пальцев стоп. Язвы могут развиваться медленно в течение нескольких месяцев или могут появиться и развиваться быстро – за несколько недель. Могут присоединяться инфекционные осложнения, ведущие к сепсису и смерти. В первоначальных сообщениях об этом синдроме его назвали *кальцифилаксией* из-за явного сходства с кальцифилаксией, описанной Seyle в 1962 году. Другие авторы предлагают изменить название синдрома на *кальцифицирующую уремическую артериопатию*.

Этот синдром может быть опасен для жизни и требует решительного и быстрого лечения. Местное лечение не эффективно, субтотальная паратиреоидэктомия у большинства больных приводит к регрессу заболевания. Однако у некоторых больных повреждения не заживали после паратиреоидэктомии, а у других они усугублялись.

Хотя нарушения минерального обмена, вторичный гиперпаратиреоз и сосудистая кальцификация, вероятно, играют важную роль в генезе этого синдрома, его появлению и прогрессированию могут также способствовать другие факторы. Имеются сообщения о приобретенном дефиците протеина С у больных с ХЗП, и такое расстройство может привести к состоянию гиперкоагуляции и, следовательно, к окклюзии сосудов и некрозу тканей. Поэтому важно измерять уровни в крови и активность протеина С у больных с кальцифилаксией. Интересно, что ожирение, особенно у женщин белой расы, предрасполагает к кальцифилаксии и относительный риск кальцифилаксии растет с увеличением веса. Локальная травма может быть предрасполагающим фактором и местом, где могут появиться повреждения; действительно, у некоторых больных некротические повреждения начинались в областях, где проводились инъекции инсулина, гепарина или декстрана железа. Прописывание варфарина также является возможным фактором риска.

ЗАЧЕМ НУЖНЫ ЭТИ РЕКОМЕНДАЦИИ

Нарушения минерального и костного обмена широко распространены у больных с ХЗП. Процессы, вызывающие расстройства минерального обмена и патологию скелета, начинаются на ранних стадиях ХЗП, продолжаются на протяжении всего периода прогрессирующей потери функции почек и могут подавляться или усиливаться под влиянием используемых терапевтических подходов. Патогенез нарушений минерального обмена и болезней кости при ХЗП показан на рис. 1.

Накоплено большое количество доказательств, указывающих на то, что нарушения минерального и костного обмена при ХЗП приводят к увеличению заболеваемости и смертности. Эти больные страдают от болей в костях, для них характерно увеличение частоты переломов костей, деформаций скелета, миопатий, мышечных болей и разрывов сухожилий, а дети с хронической почечной недостаточностью отличаются от сверстников замедлением роста.

Отдаленные эффекты кальцификации мягких тканей стали областью растущего беспокойства как для больных ХЗП, так и тех, кто их лечит. Кальцификация легких ведет к ухудшению функции легких, легочному фиброзу, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и застойной сердечной недостаточности по правому кругу. Кальцификация миокарда, коронарных артерий и клапанов сердца приводит к застойной сердечной недостаточности, аритмиям, ишемической болезни сердца и смерти. Сосудистая кальцификация ведет к ишемическим повреждениям, некрозам мягких тканей и трудностям при трансплантации почки.

Гиперфосфатемия также, вероятно, связана с увеличенной смертностью, а повышенные уровни ПТГ в крови оказывают значительное неблагоприятное влияние на функции почти каждого органа. Таким образом, профилактика нарушений минерального и костного обмена и их ведение на ранних стадиях

хронических заболеваний почек чрезвычайно важны для улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Хотя остается много требующих дальнейшего изучения вопросов, рекомендации, сделанные в этом руководстве, основаны на лучших доступных доказательствах и предназначены для помощи клиницистам в развитии комплексного подхода к диагнозу и ведению осложнений у данной категории больных. Ясно, что нефрологическое сообщество имеет много возможностей для развития стратегических альянсов, которые позволят расширить наши знания по представленной проблеме. Продолжающиеся исследования в этой увлекательной области приведут к улучшению помощи и, таким образом, к последующим модификациям рекомендаций по мере доступности новой информации.

Во всех главах этих рекомендаций стадии ХЗП были определены согласно «Клиническим практическим рекомендациям K/DOQI по хроническим заболеваниям почек: оценка, классификация и стратификация» (табл. 2).

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ

ЦЕЛИ

ОБЩИЕ ЦЕЛИ проекта состояли в разработке совокупности клинических и практических рекомендаций, которые улучшат диагностику и лечение костной патологии при ХЗП и послужат клиническим планом действия для практикующих медицинских специалистов.

Фундаментом этих усилий была разработка доказательной базы, на которой основываются рекомендации. Доказательная база создавалась посредством систематического анализа доступной научной литературы, посвященной оценке и лечению болезней кости и нарушений минерального обмена при ХЗП, а также по взаимосвязи минеральных и костных нарушений с различными стадиями ХЗП.

Двумя основными результатами этого процесса стали: (a) доказательный отчет, который состоит из резюме литературы (частично доказательный отчет представлен в этом документе; полный доказательный отчет хранится в архиве Национального Почечного Фонда США) и (b) набор клинических практических рекомендаций по клиническому плану действий, которые содержатся в этом документе.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СФЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Сопредседатели Консультативного совета K/DOQI выбрали председателя и вице-председателя Рабочей группы, которые в свою очередь подобрали членов Рабочей группы и назначили «специалистов в областях, связанных с данной проблемой», ответственных за разработку формулировок рекомендаций в этих областях. Это были специалисты из Северной Америки с практическим опытом в нефрологии, педиатрии, лабораторной медицине, болезнях кости и питании. Отбор и анализ опубликованных доказательств и разработку доказательного отчета проводили совместно Рабочая группа и Группа, составлявшая доказательный литературный обзор ECRI (Научно-исследовательского института неотложной помощи). Обе группы тесно сотрудничали в ходе выполнения проекта.

ОБЩИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Чтобы разработать доказательную модель, оценить литературу и доказательную базу, рецензировать доказательный отчет и утвердить черновики рекомендаций, были проведены три встречи Рабочей группы и ряд конференций. До разработки доказательной базы Рабочей группой был предложен ряд предварительных формулировок рекомендаций (оставляли незаполненными те из них, где конкретные доказанные значения должны были быть вставлены после разработки заключительного доказательного отчета), чтобы определить глубину литературного обзора. Эта доказательная база состояла из доказательного отчета, подготовленного Группой, составлявшей доказательный литературный обзор, который включал 26 метаисследований из доступной научной литературы и резюме многочисленных статей. Перечень шагов по разработке рекомендаций и доказательной базы представлен в табл. 7.

Для достижения консенсуса членов Рабочей группы по заключительным формулировкам рекомендаций и подтверждающим их обоснованиям проводилось заключительное голосование, ранжированное соответственно уровню доказательств, на которых они основывались. Полные рекомендации затем ранжировались согласно силе доказательств, подтверждающих логическую линию положений обоснования.

РАЗРАБОТКА ТЕМ

Цели Рабочей группы охватывали различные группы тем. Председатель и вице-председатель Рабочей группы первоначально сформулировали рабочий список «ключевых вопросов» для доказательного отчета, которые затем необходимо было преобразовать в гипотетические утверждения рекомендаций. Эти вопросы и полученные в результате утверждения были обсуждены и детализированы Рабочей группой и Группой, составлявшей доказательный литературный обзор, на первой встрече Рабочей группы в апреле 2000 года. Членам Рабочей группы были даны две дополнительные возможности уточнить ключевые вопросы, которые приняли окончательную форму в мае 2000 года. Каждый ключевой вопрос обычно порождал несколько интересных результатов, от отдаленных, таких, как качество жизни и смертность, до краткосрочных промежуточных результатов, таких, как уровни сывороточного кальция и фосфата. Ключевые вопросы были разделены на 9 секций:

1. Фосфат
2. Кальций
3. ПТГ
4. Витамин D
5. Патология скелета
6. Диализ
7. Амилоидоз

Таблица 7. Шаги по разработке рекомендаций по патологии скелета

• Постановка ключевых вопросов, требующих анализа литературы для обоснования формулировок рекомендаций
• Встреча для обсуждения процесса, методов и результатов разработки рекомендаций
• Разработка и детализация обсуждаемых вопросов и окончательное их оформление при личных встречах
• Определение потенциальных пользователей
• Разработка стратегий литературного поиска
• Априорное определение критериев включения и исключения литературных источников
• Создание и стандартизация качественной оценки показателей
• Выполнение литературных поисков
• Создание форм для извлечения данных
• Просмотр кратких сообщений и поиск соответствующих полных статей
• Обзор литературы
• Создание черновых таблиц с доказательствами
• Количественный анализ литературы
• Создание черновых формулировок и обоснований рекомендаций
• Сведение в итоговые таблицы стандартизированных данных из статей и создание итоговых графиков
• Написание положений и обоснований рекомендаций на основе литературных источников

8. Алюминий
9. Кислотно-щелочной баланс

Затем по ключевым вопросам были составлены гипотетические утверждения рекомендаций, которые затем были использованы для формулировки и уточнения заключительных положений рекомендаций. Каждое положение рекомендации Рабочая группа принимала большинством голосов в зависимости от представленного заключительного доказательного отчета. Как только гипотетические утверждения рекомендаций были сформулированы, эти вопросы были перераспределены по 16 различным направлениям. Каждому из них соответствует раздел настоящих рекомендаций.

ПОИСК ЛИТЕРАТУРЫ

Рабочая группа и Группа, составлявшая обзор литературы, договорились о систематизации процесса обзора литературы, имеющей отношение к ключевым вопросам и гипотетическим утверждениям данных рекомендаций. Основываясь на этих ключевых вопросах, специалисты Группы, составлявшей обзор литературы, провели поиск литературных источников в базе данных, чтобы идентифицировать соответствующие литературные источники, посвященные ключевым вопросам. Список терминов, имеющих отношение к специфическим заболеваниям почек и скелета, был отправлен членам Рабочей группы на рецензию. Термины исключались из стратегий поиска только в том случае, если все члены Рабочей группы соглашались, что они не были определяющими. Стратегии поиска были изменены после первой и второй встреч Рабочей группы в апреле и июле 2000 года. Поиск проводили по 10 главным базам данных, среди которых основными были: Medline, Embase, PsychLit, Cochrane Library и CINAHL.

КРИТЕРИИ ПОИСКА СТАТЕЙ

Чтобы определить, должна ли быть включена в обзор статья, идентифицированная при литературном поиске, чтобы уменьшить возможность погрешности в выборе статей, были установлены априорные критерии, выработанные до того, как был выполнен поиск. Эти критерии помогали установить минимальные стандарты значимости и качества отобранных статей. Согласованными критериями включения были:

- Статьи должны быть опубликованы в виде писем или полнотекстовых статей. Встречающиеся краткие сообщения и тезисы докладов не включались, потому что ограничения их объема не позволяют оценить качество исследования. Более того, далеко не все тезисы докладов представляются впоследствии для публикации как полнотекстовые статьи, а их авторы не всегда полностью уверены в достоверности своих данных.
- Многогруппные перекрестные исследования должны содержать не менее 5 больных в каждой подгруппе. Исследования с другим дизайном должны были содержать не менее 10 больных в каждой подгруппе.
- В публикации должен исследоваться, по крайней мере, один из ключевых вопросов, сформулированных Рабочей группой.
- Публикация должна быть написана по-английски в силу запретительно высоких затрат

на перевод статей, написанных на других языках.

- Исследование должно включать больных хроническими заболеваниями почек и не должно смешивать результаты их исследования с больными других типов или здоровых лиц.
- При поиске литературы задавали самую раннюю дату публикации статей в используемой базе данных, например, в базе данных Medline содержатся статьи, начиная с 1966 года, в то время как в EMBASE – с 1972 года. Последней датой публикации литературных источников было *1 января 2001 года*.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА СТАТЕЙ

Реферат каждой статьи, найденной в электронных базах данных, был загружен в специализированную базу данных Группы доказательного обзора. В последующем эти рефераты были рассмотрены исследователями-аналитиками, специализирующимися в оценке и анализе медицинских данных. Если были выполнены все обозначенные выше критерии, то статью отбирали для последующего анализа. В случае сомнений в соответствии статьи критериям отбора ее также отбирали для анализа.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ СТАТЕЙ

Отобранные статьи затем оценивали на соответствие критериям включения в доказательный обзор. Для включения наиболее подходящих статей и статей с высоким уровнем доказательности были использованы как общие, так и специальные для изучаемого вопроса критерии включения. Статьи включали при условии, что:

- В статье в достаточной степени отражена информация о протоколах диагностики и лечения для определения того, соответствует ли она одному из «ключевых вопросов» Списка руководства K/DOQI по костям.
- В статье достаточно подробно представлены важные протоколы исследования, позволяющие оценить его качество.
- Данные пациентов с ХЗП (стадия 5) до и после начала лечения диализом и/или после пересадки почки не были смешаны между собой (кроме диагностических исследований).
- Представляющие интерес методы диагностики или лечения применимы к совокупности больных в том же виде, в котором они предназначались или разрабатывались для использования в клинической практике.
- В исследовании не было других одновременно назначаемых методов лечения, не совместимых с данным методом (то есть все группы в исследовании получали в одно и то же время схожую терапию).
- В одноцентровых исследованиях выполнялись основные измерения.

При рассмотрении любого вопроса, связанного с лечением, применялась следующая иерархическая структура, адаптированная из той, что использовалась Американской комиссией профилактики здоровья (US Preventative Health Task Force), для идентификации исследований самого высокого качества.

Исследования высокого уровня доказательности:

- Рандомизированные контролируемые исследования.
- Контролируемые исследования с подбором пар.
- Проспективные нерандомизированные/без подбора пар контролируемые исследования.
- Ретроспективные нерандомизированные/без подбора пар контролируемые исследования.

Исследования низкого уровня доказательности:

- Неконтролируемые доклинические или постклинические параллельные исследования.

ПОИСК И ВКЛЮЧЕНИЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

22 353 ссылки по данному проекту были выявлены методом электронного и ручного поиска. Многие из них отражают поиск по всей базе данных, а не один документ. Отбирали любые исследования, которые были расценены как относящиеся к теме. Запросы поиска статей, выполненные для этого проекта, суммированы в табл. 8.

Таблица 8. Итоговая сводка поиска статей

Количество статей	Статус
4223	Запрошено
4161	Получено
892	Цитировано в заключительном доказательном отчете (включая отклоненные статьи)
467	Служат доказательной базой этих рекомендаций

Таблица 9. Доказательная база отчета

Доказательный отчет	Количество рассмотренных исследований*	Количество исследований в базе доказательств	Количество больных в базе доказательств
Факторы риска болезней скелета	88	49	13 229
Оценка болезней скелета	76	26	1868
Лечение болезней скелета	6	1	120
Диетическое ограничение фосфора	71	41	4214
Фосфат-связывающие препараты (ACG)	38	28	3157
Лечение гипокальциемии	22	15	3339
Лечение витамином D	92	78	2809
Контроль терапии кальцием и витамином D	48	11	850
Кальций на диализе	35	11	541
β_2-микроглобулиновый амилоидоз	103	61	4815
Диагноз и лечение токсического влияния алюминия на кость	55	31	4852
Оценка гиперпаратиреоза	51	9	729
Гиперпаратиреоз	142	65	1817
Кислотно-основное состояние	33	22	2809
Трансплантация почки	26	18	1872

* Включены исследования, которые соответствовали общим критериям включения, но позднее были исключены, потому что не соответствовали критериям включения по конкретному вопросу.

В табл. 9 представлен объем статей, включенных в каждый из 15 доказательных отчетов, а также число пациентов, участвовавших в этих исследованиях.

Формат таблиц доказательств

Таблицы пяти типов доказательств были составлены во время этого проекта, и все они включены в доказательные отчеты, подготовленные Группой, составлявшей доказательный обзор.

Детализированные таблицы содержат информацию из каждого поля форм данных по кратким рефератам работ. Эти таблицы были первоначально направлены Рабочей группе в сентябре 2000 года, для того чтобы она могла оценить убедительность доказательств (доказательность) каждой статьи и определить, были ли упущены какие-либо важные статьи или, наоборот, были ли включены статьи, не соответствующие критериям отбора. Эти таблицы содержатся в Приложении к каждому доказательному отчету.

Детализированные таблицы по исследованиям обобщают наиболее существенные аспекты дизайна исследования, в особенности те аспекты, которые были использованы для определения оценки качества методологии. Эти таблицы были составлены для каждого «ключевого вопроса» и включены в каждый доказательный отчет.

Таблицы с текстовыми данными пациентов суммировали наиболее существенные сведения о больных, включенных в каждое исследование. Таблицы содержат информацию по каждому «ключевому вопросу». В частности, в этих таблицах среди прочих характеристик указано общее число пациентов, количество женщин, больных с сахарным диабетом, детей, средний возраст пациентов (со стандартным отклонением).

Текстовые таблицы были построены по каждому конечному результату, относящемуся к «ключевому вопросу». В этих таблицах доказательные данные были представлены в том виде, в котором Группа доказательного обзора использовала их для количественного анализа, а не в том, в котором они приведены авторами оригинальных исследований. Там, где было возможно, результаты каждого исследования пересчитывали и приводили к общему показателю по методу Хеджеса и Хассельблада. Этот стандартизированный показатель дает возможность преобразовывать результаты, полученные при сравнении двух независимых групп, в единицы

среднеквадратичного отклонения. Таким образом, результаты различных исследований, выраженные в различных единицах, могли быть использованы для анализа. Значения *P* не были приведены в этих таблицах, так как они находятся в строгой зависимости от размера исследования и поэтому могут вводить в заблуждение об истинном размере полученного эффекта.

Таблицы обзора качества исследования также были включены в доказательные отчеты. Они затрагивали те «ключевые вопросы», которые были посвящены вопросам лечения, освещенным в контролируемых исследованиях. Используемую схему оценки применяли *только* к контролируемым исследованиям. Схемы оценки для диагностических исследований разработано не было, так как нет широко принятой иерархии доказательств в обобщении оценок технологии. Эти таблицы описывали доказательность согласно 3 критериям: размер исследования, практическая значимость и методологическое качество.

Рейтинговая схема для оценки качества контролируемых исследований

Составление рейтинговых схем является неотъемлемой частью процесса создания клинического руководства. Для читателя руководства использование этих рейтинговых шкал является простым индикатором качества доказательств, на которых основываются рекомендации. В результате любой клиницист, читающий руководство, знает, насколько убедительны рекомендации руководства.

Схема оценки, используемая в этом доказательном отчете, состоит из многих аспектов и принимает во внимание следующие атрибуты исследования:

- дизайн и методологию исследования;
- соответствие характеристик пациентов задачам исследования («пригодность»);
- статистическую значимость результатов исследования («связь»).

Точный метод оценки, используемый для каждого из этих аспектов, кратко изложен ниже.

Дизайн и методология исследования

Качество дизайна исследования, или «внутренняя достоверность», являлось центральным узлом рейтинговой шкалы. Методологию отдельно взятого исследования оценивали по шкале от 0 до 7 баллов, как показано в табл. 10.

Эта оценочная шкала от 0 до 7 баллов была разработана на основании выделения следующих данных из каждого исследования и присвоения им различных оценок:

- проспективный или ретроспективный дизайн;

Таблица 10. Оценка методологического качества

Рейтинг	Описание	Символ
0–2	Исследования высокого качества	●
3–4	Исследования с некоторыми ограничениями по качеству, которые могут ограничивать интерпретацию результатов	◐
5–7	Исследования низкого качества с существенными систематическими погрешностями	○

- рандомизация пациентов для выделения леченной и контрольной групп;
- метод рандомизации (если метод рандомизации был описан);
- метод контроля и контрольная группа;
- «слепой» дизайн.

Для подсчета конечной оценки, находящейся в интервале от 0 до 7, все пункты суммировали. Конечная оценка была представлена графически, как показано в таблице обзора качества исследований, включавшей ответы на каждый «ключевой вопрос» в доказательных отчетах (табл. 12).

Пригодность пациентов

Под пригодностью пациентов следует понимать вопрос том, является ли группа пациентов, включенная в каждое из этих исследований, релевантной по отношению к изучаемой проблеме. Это мера внешней пригодности или пригодности результатов исследования для обобщений.

Оценка пригодности пациентов осуществлялась по 3-балльной шкале, как показано в табл. 11.

Ответ на вопрос о пригодности пациентов для каждого исследования требовал вовлечения членов Рабочей группы. Они были проинструктированы для выставления оценки каждому исследованию, так как они рецензировали копии черновиков доказательных отчетов для этих рекомендаций, выполненных Группой доказательного обзора.

Таблица 11. Оценка пригодности

Значение	Описание	Символ
1	Низкая пригодность	🧍
2	Пригодно, но с ограничениями	🧍🧍
3	Высокая пригодность	🧍🧍🧍

Пример обзора качества исследования представлен в табл. 12. Круг с черной заливкой отражает самое высокое качество, пустой круг – самое низкое качество. Пригодность показывает достаточно большой размер выборки данного исследования для ответа на вопросы, поставленные перед исследованием; 3 фигурки – наибольшая пригодность, в то время как 1 фигурка – наименьшая пригодность (взрослые и дети показаны отдельно). Мы подчеркиваем, что рейтинговые системы такого типа очень субъективны.

Таблица 12. Пример таблицы обзора качества исследования

Автор	Год	N	Методология качества	Пригодность
Автор А (1)	2000	27	○	🧍🧍🧍 Дети
Автор В (2)	1999	53	○	🧍🧍🧍
Автор С (3)	1995	223	●	🧍

Сообщение результатов

Результаты большинства контролируемых проспективных (до/после лечения) исследований были представлены в единицах стандартизированной величины (d-тест Хеджеса). Так как d-тест Хеджеса измеряется в единицах стандартного отклонения, то его величина не имеет размерности, а сам он может изменяться в диапазоне от –3 до +3. Графически это изображалось таким образом:

⇧ d-тест Хеджеса значительно больше 0

⇔ d-тест Хеджеса незначительно больше 0

⇩ d-тест Хеджеса меньше 0

В случае невозможности определения d-теста Хеджеса для какого-либо исследования (из-за недостаточности доступной информации) полученные авторами статьи результаты заносили в таблицу и составляли вышеупомянутые графики для определения статистической значимости результатов (по величинам критерия *P*, полученным в данном исследовании).

Количественный анализ исследований

Для анализа диагностических исследований, ECRI использовал метод кривой ROC («receiver operating characteristics (ROC) curve» – «кривая операционной характеристики приемника»). Это наиболее широко применяемый метод анализа и обобщения результатов различных диагностических исследований. При помощи этого метода можно вычислить и изобразить графически отношение чувствительности (отношение числа правильных диагнозов к их полному числу) к специфичности (число правильных негативных диагнозов плюс число неверных положительных диагнозов, отнесенных к полному числу негативных диагнозов) определенного диагностического теста, используемого в разных исследованиях. Итоговая кривая ROC включает 95% доверительные интервалы для полной оценки статистической значимости эффективности теста при сравнении его со случайным событием (шанс). Посредством этого метода могут быть рассмотрены все имеющиеся доказательства неоднозначности выполнения диагностического теста от ложноположительных до ложноотрицательных результатов.

На графике, отображающем ROC, шкала чувствительности расположена по оси ординат, а шкала специфичности – по оси абсцисс. Чем более эффективен диагностический тест, тем ближе его кривая к верхнему левому углу сетки (чувствительность и специфичность 100%). Суммарная кривая ROC (рис. 3) представляет диагностический метаанализ, обобщающий результаты 4 исследований по рентгенологически выявленным эрозиям костей. Эта кривая отражает необходимость выбора компромиссного решения между чувствительностью (1 – частота ложноотрицательных значений) и специфичностью (1 – частота ложноположительных значений), что присуще любому диагностическому тесту. Изменяя диагностический порог между результатами, расцененными как положительные, и результатами, расцененными как отрицательные, можно проанализировать тест на протяжении всей кривой ROC. Суммарная ROC обеспечивает лучшее качество метаанализа диагностических данных, чем простое усреднение результатов частных исследований, так как при усреднении результатов происходит недооценка как чувствительности, так и специфичности.

Среднее пороговое значение лучше отдельно взятой точки оценивает чувствительность и специфичность диагностического теста. Также важно принимать во внимание 95% доверительные интервалы (ДИ) кривой ROC. Если нижняя линия 95% ДИ опускается ниже линии шансов (линия с наклоном 45°, соответствующая случайному выбору), то это означает, что статистически значимая вероятность правильности диагностического теста имеет точность определения болезни, не превышающую случайный выбор решения.

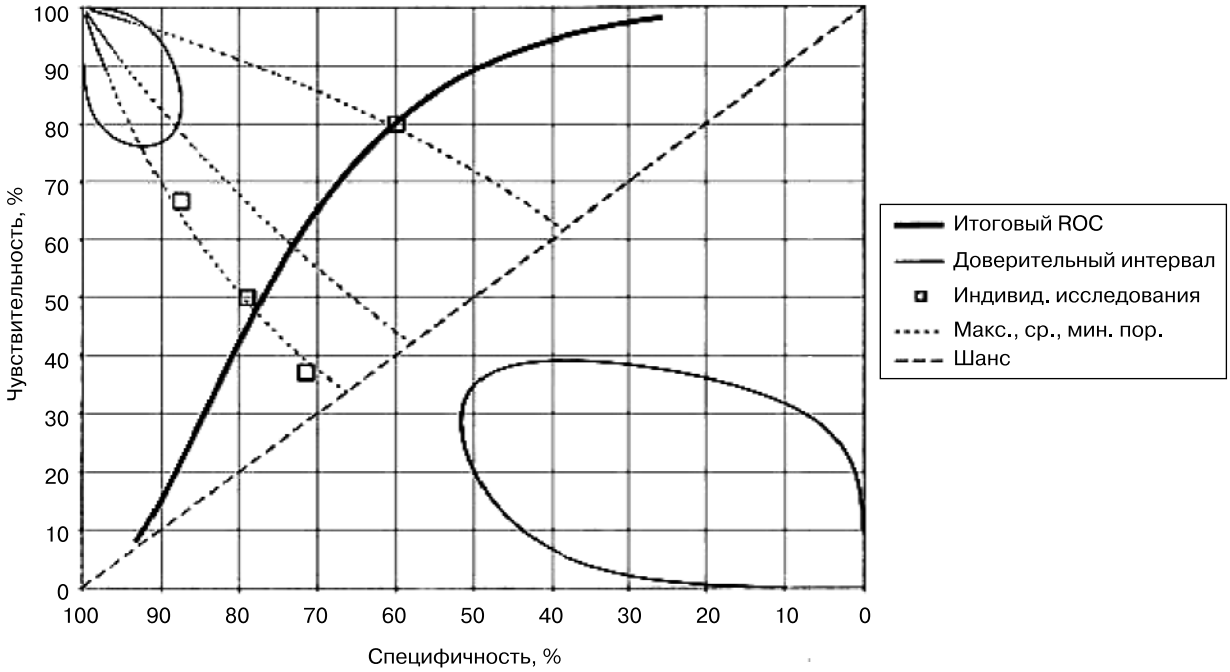


Рис. 3. Пример анализа итоговой кривой ROC

Процедуры голосования по окончательным положениям руководства

Использовали следующий метод голосования.

Для определения мнений членов Рабочей группы по каждому положению руководства проходило голосование. Положение руководства утверждалось Рабочей группой, если его одобряли не менее 75% ее членов (например, при наличии 12 членов Рабочей группы было необходимо 9 голосов для утверждения положения). Рекомендации, не получившие одобрения, были отправлены на доработку и вновь предоставлялись членам Рабочей группы для заключительного голосования.

УБЕДИТЕЛЬНОСТЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Каждое утверждение оценивали по уровню убедительности доказательств, на которых оно было основано (табл. 13). Затем все руководство от начала до конца оценивалось по силе доказательств, поддерживающих логические обоснования.

Таблица 13. Рейтинг убедительности утверждений

	Убедительность утверждений
1.	Анализ контролируемых исследований, исследований высокого качества
2.	Анализ исследований низкого качества
3.	Анализ итогов голосования по таблицам доказательств
4.	Анализ обзоров и отдельных оригинальных статей
5.	Мнение

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1. ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

1.1. Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и интактного паратгормона (ПТГ) в плазме необходимо измерять у всех больных с ХЗП при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ДОКАЗАНО). Частота этих измерений должна основываться на стадии хронического заболевания почек (табл. 14) (МНЕНИЕ).

1.2. Эти измерения следует выполнять чаще, если больной получает сопутствующую терапию по поводу отклонений уровня кальция, фосфора или ПТГ, как это детально изложено в рекомендациях 4, 5, 7 и 8, а для реципиентов трансплантата – в рекомендации 16.

1.3. Измерения уровня ПТГ в плазме могут выполняться реже в тех случаях, когда их результаты находятся на нижней границе целевых значений (табл. 15) (МНЕНИЕ).

1.4. Целевой диапазон уровня интактного ПТГ в плазме при различных стадиях ХЗП показан в табл. 15.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение ремоделирования кости, остеодистрофия при ХЗП, является распространенным осложнением, которое к началу заместительной диализной терапии развивается практически у всех больных. Первые симптомы можно обнаружить при потере 50% функции почек [17, 18]. Выделяют несколько гистологических типов костной патологии у больных с ХЗП. В настоящее время невозможно точно диагностировать тип остеодистрофии при ХЗП без проведения гистологического исследования. Поскольку высокообменную остеодистрофию можно предупредить [19, 20], всем больным с ХЗП следует проводить мониторинг уровней сывороточного кальция, фосфора и интактного ПТГ для выявления нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза и диагностики вторичного гиперпаратиреоза.

Концентрация интактного ПТГ, определяемого иммунорадиометрическим (IRMA) или иммунохемилюминометрическим методом (ICMA), является адекватным скрининговым методом для дифференциальной диагностики высокообменной болезни кости (фиброзный остеит) и низкообменных нарушений костной ткани (адинамическая болезнь кости) [21–26]. Вместе с тем, если возможность дифференцировать гистологические типы остеодистрофии при ХЗП путем определения концентрации интактного паратгормона в крови четко продемонстрирована, вопрос об оптимальном целевом уровне ПТГ при ХЗП остается спорным из-за ограниченности доступных данных. Возможно, будет достигнуто согласие, что эти целевые значения более низкие, чем предполагается в настоящее время [27]. Недавние исследования показали, что при определении интактного ПТГ переоценивается уровень биологически активного ПТГ, так как вышеуказанные методы выявляют только С-отрезки молекулы и «пропускают» аминокислоты от N-отрезков, которые могут обладать ингибиторной активностью. Для преодоления этой проблемы разработаны новейшие тесты на ПТГ с использованием антител, выявляющих несколько первых аминокислот обоих отрезков. Однако достаточного количества данных для определения прогностической силы этого метода еще не накоплено, и неясно, позволит ли он преодолеть недостатки анализа интактного гормона. Кроме того, новейшие подходы пока еще не заменили исследование интактного ПТГ в качестве стандартного клинического метода.

Прогностическое значение концентрации ПТГ увеличивается при одновременном исследовании активности щелочной фосфатазы [28], хотя данных для определения чувствительности и специфичности активности щелочной фосфатазы при остеодистрофии ХЗП, так же как ее совместного использования с уровнями паратгормона, недостаточно. Эти исследования были выполнены в период высокой

Таблица 14. Частота измерения ПТГ и кальция/фосфора по стадиям ХЗП

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Анализ крови на ПТГ	Анализ крови на кальций/фосфор
3	30–59	Каждые 12 мес.	Каждые 12 мес.
4	15–29	Каждые 3 мес.	Каждые 3 мес.
5	<15 или диализ	Каждые 3 мес.	Каждый мес.

Таблица 15. Целевой диапазон интактного ПТГ в плазме по стадиям ХЗП

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Целевой интактный ПТГ (пг/мл [пмоль/л])
3	30–59	35–70 [3,85–7,7 пмоль/л] (МНЕНИЕ)
4	15–29	70–110 [7,7–12,1 пмоль/л] (МНЕНИЕ)
5	<15 или диализ	150–300 [16,5–33,0 пмоль/л] (ДОКАЗАНО)

распространенности остеомаляции, и необходимо оценить, добавляет ли что-нибудь определение щелочной фосфатазы к новейшим методам исследования ПТГ. Разработаны и некоторые другие биохимические маркеры метаболизма костной ткани (остеокальцин, гидроксипролин), которые могут быть полезными в диагностике и лечении остеопороза, но ХЗП влияет на каждый из этих маркеров, и их пригодность для данной популяции больных не доказана [28]. Методов визуализации костной ткани, которые могли бы заменить биопсию кости при дифференциальной диагностике остеодистрофий, при ХЗП не существует.

ОБОСНОВАНИЕ

Уровень ПТГ в крови начинает повышаться с падением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², и симптомы костной патологии, связанной с гиперпаратиреозом, могут обнаруживаться в 3-й стадии ХЗП (рис. 4). С ухудшением почечной функции вторичный гиперпаратиреоз прогрессирует. При этом происходят изменения уровней сывороточного фосфора (гиперфосфатемия) и кальция (гипокальциемия) в крови, способствующие усугублению гиперпаратиреоза и патологии кости. Следовательно, необходимо определять содержание фосфора, кальция и ПТГ при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и впоследствии мониторировать эти параметры у больных с ХЗП (табл. 14).

У большинства больных с почечной недостаточностью или на поддерживающем диализе имеется какая-либо форма ассоциированной с ХЗП остеодистрофии. Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии, а также в профилактике и лечении остеодистрофии при ХЗП, адекватной замены для биопсии кости в верификации гистологического типа остеодистрофии не разработано. Обычная рентгенография скелета позволяет с большой вероятностью обнаружить эрозии кости, но имеет чувствительность приблизительно 60% и специфичность 75% для идентификации фиброзного остеита с помощью этого симптома (рис. 5). Таким образом, рентгенография скелета не является адекватным тестом. Данных для оценки чувствительности и специфичности других методов

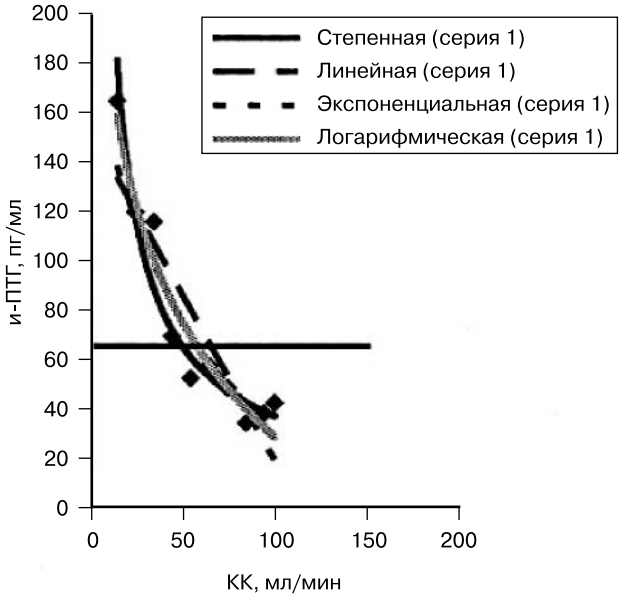


Рис. 4. График, показывающий зависимость между сывороточными уровнями и-ПТГ и клиренсом креатинина (КК), по данным Martinez и соавт. (1997).

Значения на оси Y – сывороточные уровни и-ПТГ (пг/мл). Значения на оси X – КК в мл/мин. Линии, соответствующие массиву данных, основаны на 4 различных математических функциях (степенная, линейная, экспоненциальная и логарифмическая), а не на каких-либо предположениях об основном физиологическом механизме. Горизонтальная линия представляет верхний предел нормального диапазона сывороточных уровней и-ПТГ

визуализации в диагностике остеодистрофии при ХЗП недостаточно, так же как и данных по оценке количественной компьютерной томографии. Рентгенография более пригодна для обнаружения сосудистой кальцификации, чем для диагностики остеодистрофии. Исследований по установлению чувствительности и специфичности для обнаружения сосудистой кальцификации при ХЗП не проводилось, но чувствительность, вероятно, будет низкой. Недавно разработаны новые методы визуализации, такие, как электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ-ЕВСТ) и спиральная КТ, позволяющие обнаружить кальцификацию сосудов [29, 30]. Эти исследования демонстрируют настораживающую прогрессирующую кальцификацию сосудов при ХЗП и на фоне заместительной

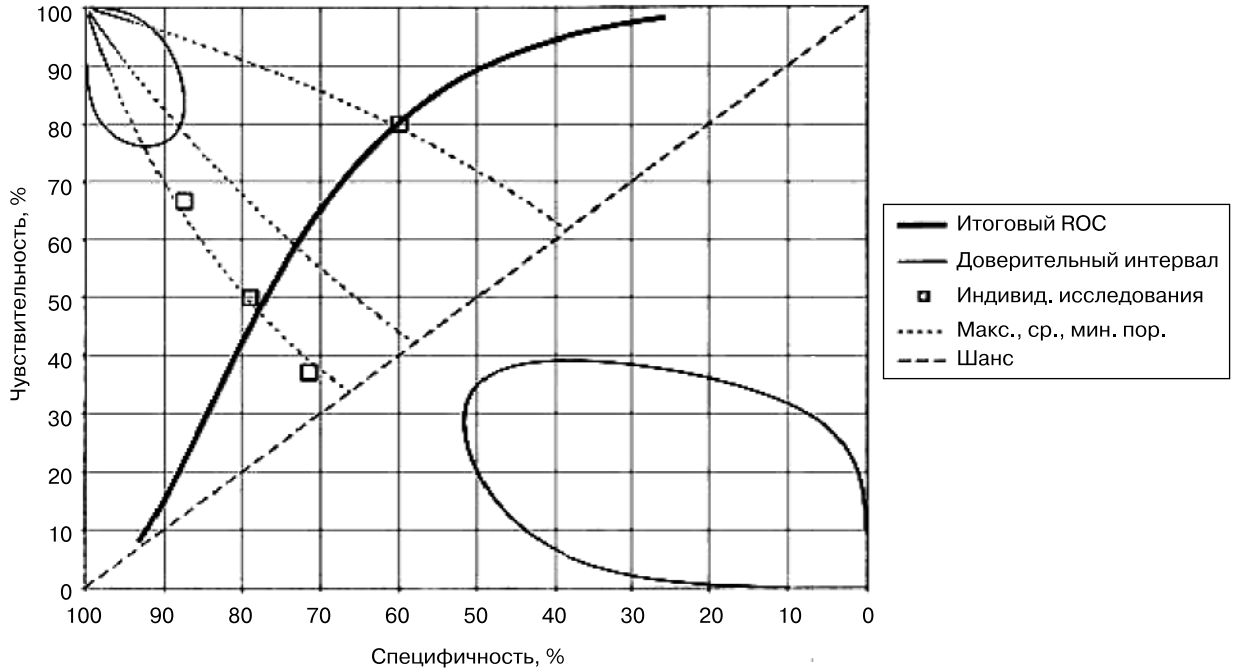


Рис. 5. Итоговые ROC, полученные из 4 отдельных исследований, оценивающих диагностические характеристики эрозий, выявленных рентгенологически, для диагностики фиброзного остеита.

Значения на оси Y – чувствительность диагностики, значения на оси X – специфичность диагностики. Чем более эффективен диагностический тест, тем ближе он к верхнему левому углу графика. Итоговая кривая ROC и ее 95% доверительный интервал обеспечивают итоговую оценку выполнения теста, основываясь на метааналитически комбинированных результатах всех 4 исследований. Средняя пороговая величина (обозначенная на графике изображением ромба) – лучшая точка оценки чувствительности и специфичности эрозий для рентгенологического диагноза фиброзного остеита

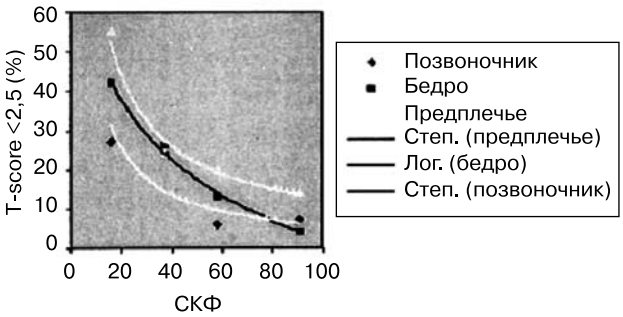


Рис. 6. График, показывающий зависимость между распространенностью остеопороза и величиной СКФ, по данным Rix и соавт. (1999).

Значения на оси Y – распространенность остеопороза, определенная как T-score меньше –2,5. Значения на оси X – медианы СКФ в мл/мин. Линии, соответствующие каждому массиву данных, подобраны эмпирически и не базируются ни на каких предположениях об основном физиологическом механизме. Воспроизведено с разрешения [31]

почечной терапии. Вероятно, эти методы станут стандартными для мониторирования сосудистой кальцификации и оценки ее лечения.

Имеется очень мало исследований с достаточно подробными диагностическими протоколами, чтобы оценить значение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА – DEXA) в диагностике остеодистрофии при ХЗП. Тем не менее тотальная ДЭРА – надежный неинвазивный метод оценки минеральной плотности кости (МПК). Поскольку оценка МПК важна для диагностики остеопении и/или остеопороза и может быть полезной в прогнозировании риска переломов, ДЭРА может применяться для диагностики этой патологии больных с ХЗП. Имеющиеся данные указывают, что МПК уменьшается по мере прогрессирования ХЗП (рис. 6).

ДЭРА должна применяться при ХЗП у больных с переломами костей, а также у пациентов, имеющих факторы риска развития остеопороза, такие, как менопауза и другие состояния, ведущие к дефициту половых гормонов, курение, принадлежность к белой расе, возраст старше 65 лет, лекарственная терапия такими препаратами, как глюкокортикостероиды, и другие факторы. Рекомендации по

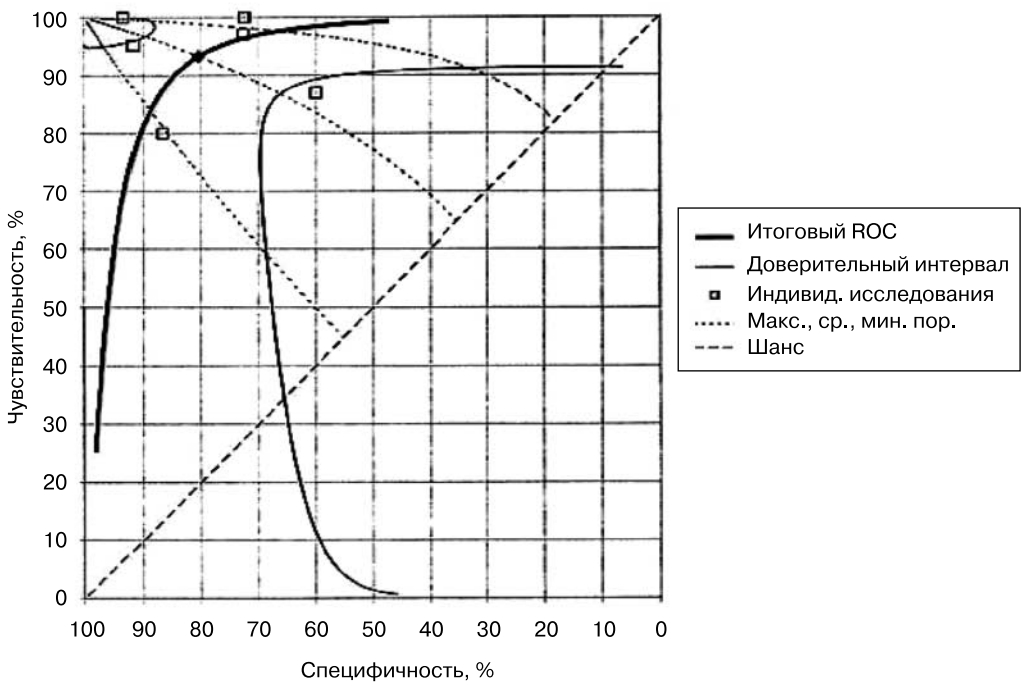


Рис. 7. Итоговая ROC по данным 5 индивидуальных исследований, оценивающих диагностическое значение уровней и-ПТГ для диагноза высокообменной болезни кости.

Значения на оси Y – диагностическая чувствительность, значения на оси X – диагностическая специфичность. Более эффективные тесты в качестве диагностического метода тесно располагаются в верхнем левом углу графика. Итоговая кривая ROC и ее 95% ДИ обеспечивают итоговую оценку выполнения теста, основываясь на метааналитически сгруппированных результатах всех 5 исследований. Средний порог (показанный в графике значком ромба) – лучший метод оценки чувствительности и специфичности уровней и-ПТГ для диагноза высокообменной болезни кости

лечению остеопороза в общей популяции доступны на сайте www.nof.org. Применимы ли эти рекомендации для лечения остеопороза у больных с ХЗП, не установлено.

Для диагностики высокообменных заболеваний скелета и их дифференциального диагноза с низкообменными вариантами выполнено множество исследований с использованием метода определения интактного ПТГ. Анализ полученных эксплуатационных характеристик (receiver operating characteristics – ROC) использования ПТГ для диагностики высокообменных расстройств, по существу представляющий собой диагностический метаанализ, показал расчетную чувствительность 93% (95% ДИ, 87–97%) и специфичность 77% (95% ДИ, 62–87%) при пороговых уровнях ПТГ 150–200 пг/мл. Таким образом, определение ПТГ может считаться важным диагностическим тестом для обнаружения высокообменных костных нарушений (рис. 7). Для диагностики низкообменных костных нарушений пороговыми считали уровень 60 пг/мл. В этом случае расчетная чувствительность и специфичность при ROC-анализе составили 70 и 87% соответственно. Таким образом, определение ПТГ также полезно при диагностике низкого метаболизма кости (рис. 8). Недавно ставшие доступными новые тесты, специфичные для 1–84 ПТГ, вероятно, позволят уточнить и модернизировать эти данные. В настоящее время изучается возможность применения этих новых методов определения ПТГ для диагностики и лечения остеодистрофии при ХЗП. Нормальный диапазон для тестов на 1–84 ПТГ составляет 7–36 пг/мл (0,77–3,96 пмоль/л) по сравнению с 16–65 пг/мл (1,76–7,15 пмоль/л) для интактного ПТГ. Таким образом, соотношение между указанными двумя методами составляет приблизительно 1:2 (1–84 ПТГ к интактному ПТГ). Различия между двумя типами проб отражают уровень циркулирующих фрагментов ПТГ, которые определяются уровнем интактного ПТГ, но не новым методом определения 1–84 ПТГ.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы оценить пригодность для диагностики таких костных маркеров, как остеокальцин и сывороточный пиридинолин.

Убедительность доказательств

Обширный обзор литературы выявил множество пробелов в доступных данных, в результате чего некоторые аспекты данной рекомендации основаны

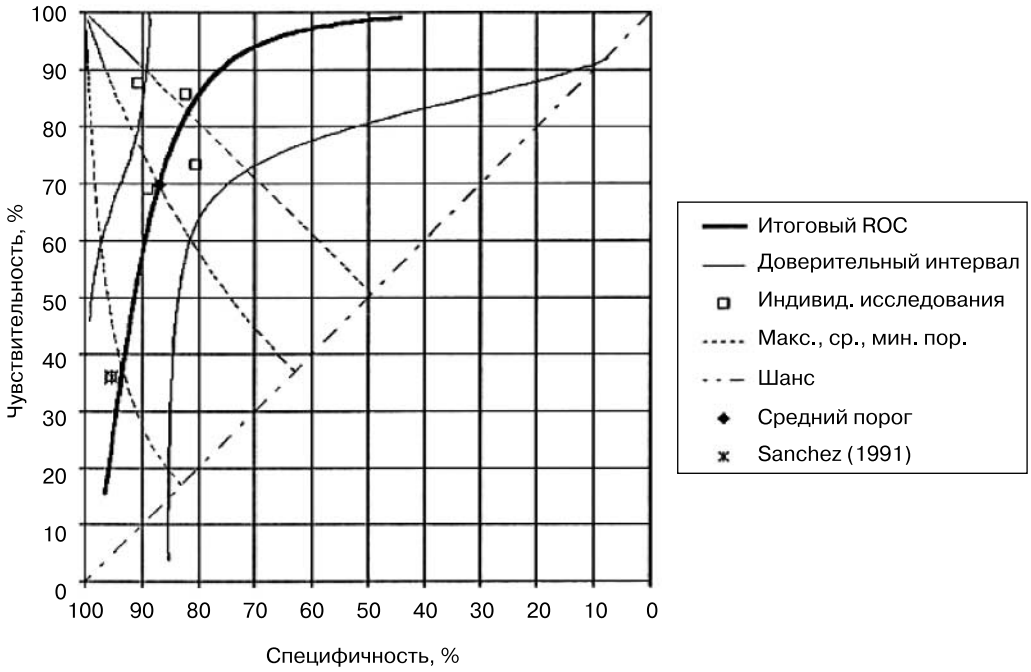


Рис. 8. Итоговая ROC по данным 5 отдельных исследований, оценивающих диагностические характеристики уровней и-ПТГ для диагноза низкообменной болезни кости.

Значения на оси Y – диагностическая чувствительность, значения на оси X – диагностическая специфичность. Более эффективный тест для диагностики попадает в верхний левый угол графика. Итоговая кривая ROC и ее 95% ДИ обеспечивают итоговую оценку выполнения теста, основываясь на метааналитически сгруппированных результатах всех 5 исследований. Средний порог (показанный на графике значком ромба) – лучший метод оценки чувствительности и специфичности уровней и-ПТГ для диагноза низкообменной болезни кости

на мнении. Так, например, отсутствуют данные о том, какая частота контроля параметров остеодистрофии при ХЗП является адекватной.

В четырех исследованиях с использованием СКФ продемонстрирована обратная зависимость между уровнем ПТГ в сыворотке крови и СКФ (рис. 7). Два исследования, основанные на определении клиренса креатинина, показали, что уровень ПТГ увеличивается по мере снижения клиренса креатинина (рис. 4). Функцию, которая наилучшим образом отображала бы соотношение между СКФ и ПТГ или между сывороточным креатинином (клиренсом креатинина) и ПТГ, найти не удалось. Несмотря на это, имеющиеся данные все же позволяют на уровне клиники принять решение о том, когда следует ожидать повышения уровня ПТГ и начинать скрининг. На основании этих исследований Рабочая группа высказывает мнение, что у больных с ХЗП следует начинать определение уровня ПТГ при снижении СКФ до 60 мл/мин/1,73 м^2 и ниже (т. е. стадия 3 ХЗП).

Наиболее надежные из доступных данных основаны на использовании интактного ПТГ в качестве маркера остеодистрофии при ХЗП. Семь таких исследований, соответствовавших определенным критериям, были отобраны для метаанализа и построения кривой ROC [23, 26, 32–34]. Эти данные показали, что определение интактного ПТГ значимо для прогнозирования высоко- и низкообменной болезни скелета (рис. 7 и 8 соответственно). Пригодность визуализирующих методов в качестве альтернативы биопсии костной ткани для диагностики остеодистрофии при ХЗП была адекватно изучена только в отношении эрозий, которые являются патогномоничным рентгенологическим признаком фиброзного остеита. Метаанализ 5 исследований удовлетворял критериям для построения ROC-кривой [23, 35–38]. Лучшие одноточечные расчеты чувствительности и специфичности наличия эрозий для диагностики фиброзного остеита показали 60% чувствительность и 76% специфичность. Таким образом, обычное рентгеновское исследование не может считаться адекватным диагностическим методом. До настоящего времени не имеется адекватных исследований, оценивающих пригодность количественной компьютерной томографии (ККТ - QCT), двухфотонной абсорбциометрии, или ДЭРА, для диагностики остеодистрофии у больных с ХЗП, хотя исследование с использованием ДЭРА показало, что МПК уменьшается по мере снижения СКФ у больных с ХЗП (рис. 6).

ОГРАНИЧЕНИЯ

Применение современных методов оценки обмена костной ткани, основанных на биохимических маркерах или визуализации кости, ограничивается при остеодистрофии ХЗП как воздействием последней на сами тесты, так и недостаточным количеством исследований. В результате сохраняются трудности в установлении точного диагноза и в проведении лечения. Наиболее надежные из имеющихся в настоящее время исследований с использованием метода определения интактного ПТГ позволяют, как правило, дифференцировать высоко- и низкообменную остеодистрофию, но последние исследования говорят о необходимости внедрения более точных методов определения уровня ПТГ.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Данные рекомендации поддерживают определение ПТГ для диагностики и лечения остеодистрофии у больных с ХЗП и указывают на ограниченную пригодность других биохимических маркеров, главным образом в связи с недостатком информации. Рекомендации показывают, что обычное рентгеновское исследование также непригодно для диагностики, а данных об использовании других визуализирующих методов недостаточно.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимо проведение множества исследований для установления связи между биохимическими маркерами обмена кости и различными видами остеодистрофии при ХЗП. Должна быть определена роль новых методов определения ПТГ. Возможность применения ДЭРА требует подтверждения. С целью оптимизации клинических практических рекомендаций необходимы исследования исходов заболевания при мониторировании остеодистрофии ХЗП и подтверждение с помощью этих данных рекомендаций, представленных в этом руководстве.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ СКЕЛЕТА, СВЯЗАННОЙ С ХЗП

2.1. Самым точным диагностическим методом исследования для определения типа костной патологии, связанной с ХЗП, является биопсия гребня подвздошной кости с двойной тетрациклиновой меткой и гистоморфометрическим анализом кости (ДОКАЗАНО).

2.2. В клинической практике в большинстве случаев нет необходимости в выполнении биопсии кости. Тем не менее у больных с почечной недостаточностью (стадия 5) проведение биопсии кости может обсуждаться при наличии следующей патологии:

- **2.2a. Переломы костей при минимальном травматическом воздействии или без него (патологические переломы) (МНЕНИЕ).**
- **2.2b. Повышение уровня интактного ПТГ плазмы в диапазоне от 100 до 500 пг/мл (11,0–55,0 пмоль/л) (стадия 5 ХЗП) в сочетании с такими симптомами, как необъяснимая гиперкальциемия, интенсивные боли в костях или необъяснимое повышение активности костной фракции щелочной фосфатазы (МНЕНИЕ).**
- **2.2c. Подозрение на ассоциированное с алюминием заболевание скелета, основанное на клинических симптомах или на анамнестических данных (МНЕНИЕ) (см. рекомендацию 11).**

2.3. Для оценки костной патологии при ХЗП рентгенография костей не показана (ДОКАЗАНО), но она имеет важное значение для выявления тяжелой кальцификации периферических сосудов (МНЕНИЕ) и костной патологии, ассоциированной с β_2-микроглобулиновым амилоидозом (см. рекомендацию 10) (ДОКАЗАНО).

2.4. У больных с переломами костей и у лиц с известными факторами риска остеопороза следует измерять минеральную плотность кости (МПК) при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – ДЭРА (dual energy X-ray absorptiometry – DEXA) (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Болезни скелета могут развиваться уже на ранних стадиях ХЗП и прогрессируют по мере снижения почечной функции. В 5-й стадии ХЗП болезни скелета распространены очень широко, и ко времени начала диализа почти у всех больных имеется костная патология. Кроме того, у больных с ХЗП (особенно в стадии 5) риск переломов костей существенно выше среднего [39, 40].

Начиная с 3-й стадии у больных с ХЗП почти всегда развивается вторичный гиперпаратиреоз и выявляется повышение уровня ПТГ в крови [31,

41–46]. Классическим поражением, выявляемым при биопсии кости у этих пациентов вследствие гиперпаратиреоза, является кистозно-фиброзный остеит [14, 23, 26, 47–54], хотя последние исследования показали рост распространенности других повреждений кости, таких, как низкообменная болезнь скелета [14, 23, 33, 47–51, 53, 55–62].

Помимо вторичного гиперпаратиреоза, имеются и другие факторы, которые могут оказывать важное влияние на костный и минеральный обмен и характерны для больных с ХЗП. Частично эти факторы представлены в табл. 16.

Таблица 16. Факторы, распространенные у больных с ХЗП, влияющие на тип остеодистрофии

• Длительный контакт с алюминием
• Глюкокортикоидная терапия у больных с паренхиматозными заболеваниями почек и у реципиентов почечного трансплантата
• Предшествующая паратиреоидэктомия
• Лечение витамином D
• Сахарный диабет*
• β_2-микроглобулинемический амилоидоз
• Метаболический ацидоз
• Гипофосфатемия в результате жесткого ограничения потребления фосфатов с пищей или избыточного приема фосфат-связывающих препаратов

* Сахарный диабет является распространенной причиной ХЗП и составляет до 30–40% случаев ТПН, требующей лечения диализом.

Современная терапия биологически активными метаболитами 1α-гидроксивитамина D, так же как использование различных фосфат-связывающих средств, регуляция концентрации кальция в диализате и внедрение других препаратов (таких, как антирезорбтивные костные средства), привели к появлению костных нарушений, ассоциированных с низкими или почти нормальными уровнями ПТГ. Эти последние во многом связаны с субнормальной скоростью остеогенеза (адинамическая или низкообменная болезнь скелета).

Больные с ХЗП, длительно принимающие алюминийсодержащие фосфат-связывающие препараты (ФСП) (см. рекомендации 11 и 12), и пациенты с сахарным диабетом [14, 23, 47, 55–59, 62] имеют сравнительно более низкие уровни ПТГ крови, чем другие больные с сопоставимым уровнем почечной функции. Отложение алюминия в кости вследствие избытка в организме алюминия мешает минерализации кости (см. рекомендации 11 и 12), поэтому у этих больных может чаще встречаться низкообменная и/или адинамическая болезнь скелета.

У пациентов с ХЗП могут присутствовать и другие факторы, влияющие на костный и минеральный обмен, но не связанные непосредственно с ХЗП (табл. 17). Так, преклонный возраст и дефицит половых гормонов (эстрогенов и андрогенов) индуцируют остеопороз и потерю костной массы. Пищевой дефицит витамина D, прием лекарственных препаратов, воздействующих на метаболизм витамина D, таких, как противосудорожные средства, и/или гипофосфатемия также вызывают дефект минерализации остеоида, ведущий к остеомаляции.

Таблица 17. Факторы, не связанные с ХЗП, которые могут оказывать влияние на метаболизм кости у больных с ХЗП

• Пожилой возраст
• Постменопауза
• Раса
• Дефицит витамина D в пище
• Лекарства, влияющие на метаболизм витамина D (например, антиконвульсанты)
• Злокачественные опухоли с метастазами в кости или без таковых
• Длительная иммобилизация

Гистоморфометрическая диагностика скелетных нарушений

Гистоморфометрическое исследование костной ткани может помочь отнести поражение скелета к одной из следующих основных диагностических категорий: легкая форма гиперпаратиреоидной болезни скелета, умеренная и тяжелая форма гиперпаратиреоидной болезни скелета, смешанная болезнь скелета, остеомаляция или адинамическая болезнь скелета (табл. 18). Гистохимическое окрашивание на алюминий может выявить депонирование алюминия при любом из этих состояний, что позволяет говорить о связанной с алюминием болезни костной ткани, сосуществующей с основным типом остеодистрофии ХЗП. Остеопороз и остеопения характеризуются снижением трабекулярного или кортикального объемов кости, выявляемым при биопсии. Остеопения может быть диагностирована и другими методами, например ДЭРА, которая позволяет селективно определять минеральную плотность кости как во всем скелете, так и в отдельных участках (например, в поясничном отделе позвоночника, бедре, шейке бедренной кости).

Таблица 18. Часто используемые гистоморфометрические показатели

	Трехмерные параметры	Нормальные величины
1.	Объем кости/объем ткани	16–23%
2.	Толщина остеоида	4–10 мкм
3.	Поверхность остеоида/поверхность кости	1–39%
4.	Поверхность остеобластов/поверхность кости	0,2–10%
5.	Поверхность остеокластов/поверхность кости	0,15–1,2%
6.	Частота активации	0,49–0,72 год$^{-1}$
7.	Объем фиброза/объем ткани	0
8.	Время запаздывания минерализации	<50 дней

Примечание. Более низкие величины параметра 1 указывают на остеопороз, более высокие величины параметров 2–7 – на гиперпаратиреоидную болезнь скелета или фиброзный остеит, более высокие величины параметров 2 и 8 и более низкие параметра 6 – на остеомаляцию, более низкие величины параметров 2–6 и отсутствие фиброза – на адинамическую болезнь скелета.

ОБОСНОВАНИЕ

Чтобы решить, когда уместно делать биопсию кости у больных с хроническим заболеванием почек, нужно рассмотреть 2 вопроса:

- При каком уровне почечной функции начинается заболевание скелета?
- Для чего необходима биопсия кости у больных с ХЗП?

Относительно первого вопроса установлено, что уровень ПТГ в крови начинает повышаться при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 [31, 41–46]. При таком же уровне СКФ начинает снижаться и концентрация витамина D [$1,25(OH)_2D_3$] [45, 63–67]. Поскольку эти изменения считаются главными в развитии патологии скелета у больных с ХЗП, можно полагать, что болезнь кости начинается в 3-й стадии ХЗП (когда СКФ падает ниже 60 мл/мин/1,73 м^2) и прогрессирует по мере дальнейшего снижения СКФ.

Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии, профилактики и лечения остеодистрофии при ХЗП, нет адекватной альтернативы биопсии костной ткани для установления гистологического типа остеодистрофии у этих больных [23, 24, 26, 47–51, 53]. За последние 50 лет только биопсия кости позволяла наиболее точно диагностировать тип болезни скелета как у пациентов с ХЗП, так и без него. В последние 3 десятилетия количественная гистоморфометрия костной ткани с двойной тетрациклиновой меткой стала «золотым стандартом» при постановке диагноза метаболической болезни скелета у больных ХЗП [14, 23, 33, 48–53, 55, 57, 68–75].

Имеется множество сообщений о результатах биопсии кости у больных с ХЗП, подтвердивших наличие аномальных гистологических признаков и рост их распространенности по мере снижения СКФ до 50–60 мл/мин/1,73 м^2 [14, 23, 26, 47–54].

В ряде исследований продемонстрирована прямая корреляция между повышенным уровнем интактного ПТГ в крови и гистологическими признаками усиления костного метаболизма, т. е. характерным проявлением патологии скелета при гиперпаратиреозе (рис. 6) [23, 24, 26, 32–34, 58]. Доказательства увеличенной резорбции кости были обнаружены в биоптатах кости, полученных от больных ХЗП с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2, когда уровень ПТГ в крови начинает повышаться [31, 41–46].

Распространенность остеопении и/или остеопороза также увеличивается со снижением уровня СКФ [31]. В исследовании, проведенном у больных с ХЗП, самые высокие значения МПК в поясничном отделе позвоночника, бедре и дистальной области предплечья обнаружены у пациентов с СКФ в диапазоне между 70 и 110 мл/мин/1,73 м^2 (стадии 1 и 2 ХЗП), в то время как больные с СКФ 6–26 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 4 ХЗП) имели самые низкие показатели МПК (рис. 6) [31], но нарушения метаболизма костной ткани, которые могли быть ответственны за снижение МПК, в этом исследовании охарактеризованы не были. Наличие остеопороза является важным предиктором повышенного риска переломов костей в общей популяции. Поэтому измерение МПК посредством ДЭРА – важный диагностический метод для идентификации больных ХЗП, которые более подвержены переломам. В трех недавних исследованиях был отмечен повышенный риск переломов костей у больных ХЗП [39, 40, 76]. Тем не менее количество данных о корреляции МПК с переломами при ХЗП ограниченно [77].

ОГРАНИЧЕНИЯ

Имеется лишь небольшое количество исследований с проведением биопсий костной ткани, которые отвечали бы всем критериям включения,

как это описано в «Методах анализа литературы». Это обусловлено популяционными различиями, расхождениями в дефинициях заболеваний скелета и недостаточно полной информацией о состоянии функции почек. Многие исследования носили ретроспективный характер, что не позволяет считать их беспристрастными. Ни одно из исследований не удовлетворяло критериям высокого качества (т. е. двойного слепого, плацебоконтролируемого, рандомизированного исследования), но они предоставили достаточно информации для некоторых заключений. В целом, относительно малое количество исследований среднего и высокого качества и малое количество данных и обусловило выпуск этой рекомендации. Выраженность эффекта могла быть рассчитана для отдельных исследований во многих случаях, но было невозможно объединить множество исследований для полного статистического анализа. Поэтому некоторые погрешности в интерпретации могут быть связаны с тем, что большинство исследований должно было оцениваться индивидуально.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Использование биопсии кости в качестве метода диагностики требует обученного персонала для приготовления декальцинированных биопсийных срезов и выполнения морфометрического анализа. В настоящее время в большинстве медицинских учреждений такого персонала нет. Необходимо компенсировать расходы на выполнение и интерпретацию биопсий кости, что требует информирования страховых компаний о значении биопсии кости в диагностике и ведении больных с ХЗП.

Рабочая группа установила, что в большинстве случаев клиницисты вынуждены в дифференциальной диагностике типа заболеваний скелета, ассоциированных с ХЗП, опираться на непрямые методы, а не на данные биопсии костной ткани. Причины редкого применения биопсии кости следующие: отказ больного; ошибочное мнение о болезненности и чрезмерной инвазивности биопсии кости; отсутствие необходимого оборудования для выполнения, обработки и надежной интерпретации биопсии кости; трудности в получении адекватной компенсации расходов на выполнение биопсии кости.

Признавая эти ограничения, Рабочая группа считает, что в ряде ситуаций биопсия кости дает существенную и необходимую информацию и должна быть рекомендована в следующих случаях:

- Биопсия кости, вероятно, должна предприниматься у больных ХЗП с патологическими переломами костей в отсутствии других известных причин переломов (например, злокачественных опухолей). Биопсия кости важна для оценки результирующего влияния различных факторов (известных или неизвестных) на скорость образования кости, скорость минерализации кости и архитектонику кости (например, гиперпаратиреоз, остеомаляция, алюминиевая интоксикация, остеопороз).
- Чувствительность и специфичность значений ПТГ в сыворотке крови недостаточна для надежного прогнозирования адинамической болезни кости (ПТГ <100 пг/мл [11,0 пмоль/л]) или гиперпаратиреоза (ПТГ >500 пг/мл [55,0 пмоль/л]) (см. рекомендацию 1), когда уровень интактного ПТГ находится в диапазоне между 100 и 500 пг/мл (11,0–55,0 пмоль/л). Если у больного с ХЗП и содержанием интактного ПТГ в сыворотке крови от 100 до 500 пг/мл (11,0–55,0 пмоль/л) развивается необъяснимая гиперкальциемия, боли в костях или увеличение активности костной фракции щелочной фосфатазы, может быть показана биопсия кости. Биопсия кости позволит более точно оценить скорость ее остеогенеза и минерализации и поможет осуществить выбор метода лечения.
- Если у больного можно подозревать наличие алюминиевой интоксикации (см. рекомендации 11 и 12), Рабочая группа рекомендует выполнить биопсию кости, чтобы установить диагноз перед началом терапии десфералем. Рабочая группа дает эту рекомендацию из-за потенциальной токсичности и побочных эффектов десфераля (см. рекомендации 11 и 12).

Рабочая группа соглашается, что возможность биопсии кости следует также рассматривать у некоторых больных перед удалением паращитовидных желез. При наличии анамнестических указаний на пероральный или парентеральный контакт с алюминием биопсия кости может быть полезна для исключения сосуществующего гиперпаратиреоза и алюминиевой болезни кости (см. рекомендации 11 и 12). В этих случаях паратиреоидэктомия может усугубить токсическое воздействие алюминия, поэтому алюминиевая интоксикация должна быть исключена до паратиреоидэктомии. У других больных уровень ПТГ может быть повышен незначительно, но могут присутствовать другие симптомы, указывающие на повышенную активность ПТГ (гиперкальциемия, гиперфосфатемия, увеличение активности костной фракции щелочной фосфатазы, рентгенологические признаки резорбции костной

ткани и т. д.). У таких больных необоснованное удаление паращитовидных желез может привести к развитию гипопаратиреоза и адинамической болезни скелета. Поэтому любому пациенту с уровнем ПТГ менее 800–1000 пг/мл (88,0–110,0 пмоль/л) может потребоваться биопсия кости до выполнения паратиреоидэктомии, чтобы четко документировать увеличение скорости образования кости и гистологическую картину гиперпаратиреоза до операции.

Для гарантии достоверности результатов биопсии кости необходимо соблюдать ряд условий:

- Биопсию кости следует выполнять после тетрациклиновой метки, а материал получать из передней области подвздошного гребня, используя инструмент, предназначенный для получения столбика кости не менее 4–5 мм в диаметре. Костный биоптат должен быть обработан и проанализирован в соответствии с принятыми стандартными методами.
- Необходимо иметь данные по нормальной гистоморфометрии кости, результаты должны формулироваться в соответствии со стандартной номенклатурой, предложенной американским Обществом костных и минеральных исследований (www.asbmr.org) [78]. В каждой лаборатории, выполняющей диагностическую биопсию кости, должны быть разработаны нормальные диапазоны с соответствующими доверительными интервалами для всех гистоморфометрических параметров.
- Обычно используется гистохимическое окрашивание на алюминий методом «aluminon» [14, 54, 55, 69, 79, 80]. Результаты окрашивания на алюминий должны быть оценены количественно или полуколичественно и содержать информацию о локализации окрашенных участков (на внутренней поверхности минерализованного остеоида или в основном веществе). Алюминий-позитивные поверхности <5% обычно не считаются значимыми, в то время как поверхности с окрашиванием >25% считаются резко положительными.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Учитывая инвазивный характер биопсии костной ткани, необходимы исследования и разработка других маркеров, способных заменить биопсию для верификации диагноза болезней скелета у больных с ХЗП.

В настоящее время нет неинвазивных методов, позволяющих достаточно точно проводить дифференциальную диагностику заболеваний скелета у больных с ХЗП. Рабочая группа рекомендует использовать биопсию кости для установления диагноза у больных с ХЗП, включенных в клинические исследования по изучению патологии скелета. Эти протоколы могут быть предназначены для оценки чувствительности или специфичности других диагностических методов либо эффективности различных методов лечения. В любом случае точный диагноз заболевания скелета является центральным для качества и значения таких исследований.

Большинство используемых в настоящее время методов определения ПТГ направлено только на «интактную» молекулу ПТГ, состоящую из 84 аминокислот. Наибольшая биологическая активность молекулы ПТГ присуща ее N-терминальной части, по большей части аминокислотам, расположенным в позициях с 1 по 7. Предполагается, что большинство определений «интактного ПТГ» выявляет также биологически неактивные фрагменты ПТГ, состоящие из аминокислот в позициях 7–84 [81–83]. Этот феномен ведет к выявлению ложноповышенных уровней интактного ПТГ у больных с ХЗП, в то время как эти больные не имеют значимой гиперпаратиреоидной болезни кости, хотя уровень ПТГ у них выше нормы. Если клиницисты пытаются поддерживать уровень интактного ПТГ у больных с ХЗП в «нормальном» диапазоне ниже 65 пг/мл (7,15 пмоль/л), то у некоторых из этих больных отмечается низкий уровень остеогенеза и развивается адинамическая болезнь скелета [81–83]. Следовательно, наши текущие рекомендации проводят различия между «желаемым целевым диапазоном» уровня интактного ПТГ у больных с ХЗП и «нормальным диапазоном», который был определен для больных с нормальной почечной функцией.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3. ОЦЕНКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ФОСФОРА

3.1. У больных с ХЗП (стадии 3 и 4) содержание фосфора сыворотки крови следует поддерживать на уровне 2,7 мг/дл (0,87 ммоль/л) и выше (ДОКАЗАНО), но не выше чем 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

3.2. У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО).

ВВЕДЕНИЕ

Гиперфосфатемия приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышению концентрации ПТГ в крови за счет: (а) снижения уровня ионизированного кальция; (б) влияния на продукцию $1,25(OH)_2D_3$ и (в) непосредственного воздействия на секрецию ПТГ [84, 85].

Эти процессы приводят к возникновению высокообменной болезни скелета и другим неблагоприятным последствиям избытка ПТГ (см. Введение).

Длительная гиперфосфатемия вызывает кальцификацию мягких тканей и сосудов, отчасти обусловленную повышением фосфорно-кальциевого произведения [86–89], и ассоциируется с ростом заболеваемости [90, 91] и смертности [92–95]. В случае сосудистой кальцификации гиперфосфатемия оказывает прямое кальцифицирующее воздействие на гладкомышечные клетки сосудов [96]. Кальцификация коронарных артерий, клапанного аппарата сердца и легочной ткани приводит к развитию заболеваний сердца, являющихся ведущей причиной смерти у больных с ХЗП [90, 97–99]. Следовательно, необходимо предупреждать гиперфосфатемию и поддерживать уровень фосфора сыворотки крови в пределах нормального диапазона.

ОБОСНОВАНИЕ

Факторами, способствующими развитию вторичного гиперпаратиреоза у больных с ХЗП, являются ретенция фосфата и/или повышение уровня сывороточного фосфора. Гиперфосфатемия связана с ростом заболеваемости и смертности у больных с ХЗП [86–93]. Поэтому поддержание нормального уровня фосфора у больных с ХЗП является решающим для профилактики нарушений метаболизма паратгормона и снижения заболеваемости и смертности.

Убедительность доказательств

Влияние уровня фосфора на секрецию ПТГ не было убедительно продемонстрировано у человека. И если имеющиеся экспериментальные данные подтверждают непосредственное воздействие фосфора на секрецию ПТГ [84, 85], данные исследований у человека являются менее определенными. В одном из исследований продемонстрировано повышение уровня ПТГ у больных с сывороточным фосфором >6,2 мг/дл (2,0 ммоль/л) [90]. Вместе с тем другие исследования не смогли ни подтвердить последовательного изменения уровня ПТГ параллельно диапазону уровня фосфора [100], ни выявить прямой корреляции между уровнем сывороточного фосфора и ПТГ [85]. Отсутствие убедительных данных у человека закономерно и обусловлено тем, что на результаты многих исследований с измерением уровня ПТГ влияло использование витамина D и фосфат-связывающих препаратов. Такой дизайн исследований препятствует оценке прямой зависимости между сывороточным фосфором и уровнем ПТГ. Базируясь на доступных доказательствах и на клиническом опыте, Рабочая группа считает, что повышение уровня фосфора при ХЗП и у диализных больных способствует развитию гиперпаратиреоза.

Чтобы исключить потенциальное влияние фосфат-связывающих препаратов на основе алюминия на результаты исследования, в анализ данных были включены только исследования у диализных больных и только те из них, которые были опубликованы после 1990 года. Четыре исследования удовлетворяли этим критериям, и все они по дизайну являются обсервационными или перекрестными [90, 92, 93, 100]. В этих исследованиях уровень фосфора сыворотки крови коррелирует с множественными конечными точками у больных, леченных гемодиализом.

В четырех перекрестных исследованиях [90, 92, 93, 100], которые отвечали критериям включения, оценивали связь между уровнем фосфора в сыворотке и внескелетными исходами заболевания. В двух исследованиях рассматривали относительный риск смерти в зависимости от уровня фосфора в сыворотке у больных, леченных гемодиализом. В одном из этих исследований использовали референсный диапазон сывороточного фосфора 4,6–5,5 мг/дл (1,49–1,78 ммоль/л) [92]; относительный риск смерти увеличился при уровне фосфора >6,5 мг/дл (2,10 ммоль/л). В другом исследовании был использован референсный диапазон 5–7 мг/дл (1,61–2,26 ммоль/л) [93]; относительный риск смерти увеличился при уровне фосфора ниже или выше этих значений. Увеличение смертности было особенно значимым при уровне фосфора >7 мг/дл (2,26 ммоль/л) или <3 мг/дл (0,97 ммоль/л). Содержание фосфора в сыворотке <2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) может быть ассоциировано с нарушениями минерализации кости, такими, как остеомаляция [100].

В другом исследовании уровень фосфора в сыворотке >6,2 мг/дл (2,00 ммоль/л) был ассоциирован с повышенным артериальным давлением, гиперкинетическим типом кровообращения, увеличенной работой сердца и высоким артериальным напряжением при растяжении [90]. Одно исследование не выявило зависимости между показателями фосфора в сыворотке крови и качеством жизни [100].

Доступные доказательства подтверждают зависимость между уровнями сывороточного фосфора

как выше, так и ниже нормального диапазона и неблагоприятными исходами, включая смертность. Поскольку главной целью контроля фосфора у больных с ХЗП является предотвращение заболеваемости и смертности, фосфор сыворотки крови, по мнению Рабочей группы, следует поддерживать между 2,7 и 4,6 мг/дл (0,87 и 1,49 ммоль/л) у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП и между 3,5 и 5,5 мг/дл (1,13 и 1,78 ммоль/л) – с 5-й стадией ХЗП.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Перекрестные исследования установили зависимость между уровнем фосфора и различными внескелетными осложнениями, но эта корреляция не достигает уровня причинной связи. Кроме того, исследования более высокого методологического качества [92, 93] опирались на данные 1990 года или более ранние, и на их результаты, возможно, влияло применение гидроокиси алюминия и/или менее агрессивная терапия витамином D. До настоящего времени исследования, выполненные у диализных больных, так окончательно и не продемонстрировали снижение заболеваемости или смертности при снижении содержания фосфора сыворотки крови до целевых уровней за счет диетических ограничений или использования фосфат-связывающих препаратов.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Эта рекомендация подтверждает необходимость интенсивного контроля сывороточного фосфора у больных с ХЗП. Большинство данных указывает на то, что лишь у менее 30% диализных больных уровень фосфора поддерживается в предложенном целевом диапазоне. Задача состоит в том, чтобы увеличить процент таких больных. Для успешного выполнения этой задачи необходимо увеличить количество врачей-диетологов и проводить обучение пациентов, рекомендуя им соблюдение диетических рекомендаций, а также продолжить изучение возможностей диализных методов, более подходящих для контроля фосфора (таких, как ночной или ежедневный гемодиализ), и сделать более доступными различные фосфат-связывающие препараты независимо от страхового покрытия.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы долговременные исследования больных на диализе, оценивающие влияние контроля сывороточного фосфора в пределах целевого диапазона на заболеваемость и смертность.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4. ДИЕТИЧЕСКОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ФОСФОРА У БОЛЬНЫХ С ХЗП

4.1. Потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/день (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если уровень фосфора в сыворотке крови увеличен >4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) при 3-й и 4-й стадиях ХЗП (МНЕНИЕ) и >5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л) при почечной недостаточности (стадия 5) (ДОКАЗАНО).

4.2. Потребление фосфора следует ограничивать до 800–1000 мг/день (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если содержание интактного ПТГ в плазме превышает целевой уровень, определенный для соответствующей стадии ХЗП (см. табл. 15 в рекомендации 1) (ДОКАЗАНО).

4.3. На фоне соблюдения диеты с ограничением фосфора следует ежемесячно определять уровень фосфора в сыворотке (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Концентрация фосфора в сыворотке у больных с ХЗП остается в пределах нормального диапазона или может быть даже несколько сниженной до тех пор, пока СКФ не упадет до 20–30 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 4 ХЗП). При указанных значениях СКФ гиперфосфатемия становится очевидной (рис. 9). Поэтому может сложиться впечатление, что нет необходимости в диетическом ограничении фосфора у больных с 1, 2 и 3-й стадиями ХЗП. Однако ретенция фосфатов начинается при ХЗП очень рано (вероятно, еще в 1-й стадии и, безусловно, во 2-й стадии) и играет важную роль в развитии вторичного гиперпаратиреоза. Действительно, содержание ПТГ в крови повышается уже при снижении СКФ до 60 мл/мин/1,73 м^2, даже если уровень фосфора в сыворотке при этом не повышен. Исследования, проведенные у животных [85, 101], а также у взрослых больных [102] и у детей, показали, что диетическое ограничение фосфатов соответственно степени снижения СКФ при начальной и умеренной стадиях ХЗП (стадии 2 и 3), когда уровень ПТГ повышен, а уровень фосфора остается нормальным, оказалось эффективно для понижения концентрации ПТГ в крови.

ОБОСНОВАНИЕ

Поскольку ретенция фосфата происходит уже на ранних стадиях ХЗП (вероятно, еще в 1-й стадии и, безусловно, во 2-й стадии) и способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза и в связи с тем, что

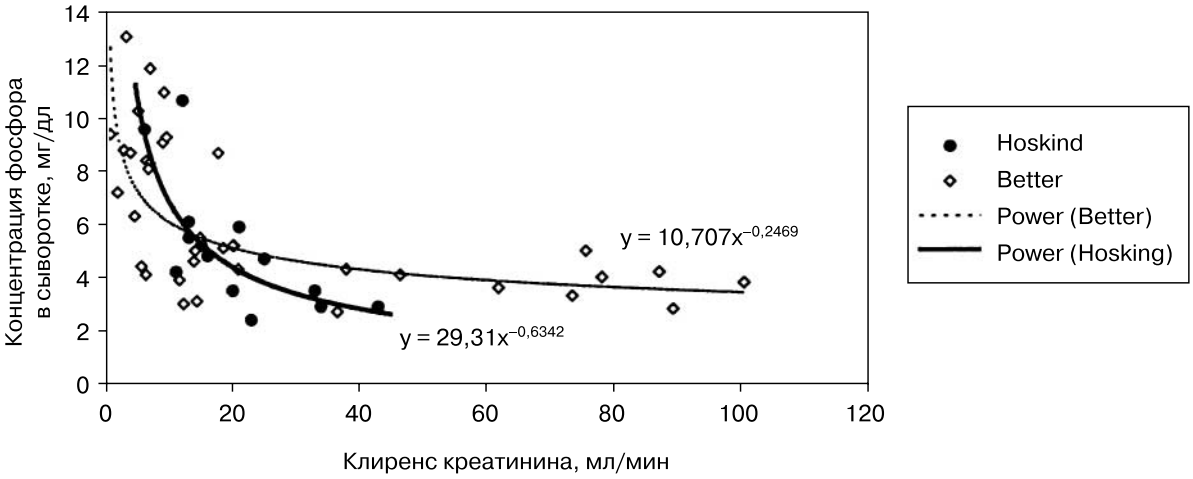


Рис. 9. Зависимость между сывороточным фосфором и клиренсом креатинина

уровень ПТГ начинает повышаться, когда СКФ падает ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3 ХЗП), даже если уровень фосфора в сыворотке остается нормальным, концентрация ПТГ в плазме является лучшим маркером необходимости начала диетического ограничения фосфатов, чем концентрация фосфора, кальция или креатинина в крови на ранних стадиях ХЗП. Разумеется, на более поздних стадиях ХЗП (стадия 4 и 5), когда содержание фосфора в сыворотке увеличено, это само по себе диктует необходимость диетического ограничения фосфатов как естественной основы для успешного контроля сывороточного фосфора и интактного ПТГ в плазме.

Убедительность доказательств

Эффективность диетического ограничения фосфатов и выбор времени для его начала были оценены посредством доказательного анализа литературы. Поскольку диетическое ограничение фосфатов в качестве единственного метода контроля фосфора широко используется у больных с ХЗП, анализ был посвящен следующим вопросам:

(1) Какова корреляция между уровнем фосфатов в сыворотке и исходом заболевания?
(2) Насколько эффективно диетическое ограничение фосфатов при различных стадиях ХЗП?
(3) Какой процент больных соблюдает диетическое ограничение фосфатов и как его несоблюдение воздействует на результаты лечения?
(4) Какие побочные эффекты связаны с ограничением потребления фосфора с пищей?

К сожалению, исследования, которые отвечали бы критериям включения и были посвящены изучению зависимости между сывороточным фосфатом и множественными индексами заболеваемости и смертности, с тем чтобы абсолютный уровень фосфора сыворотки крови можно было использовать в качестве ориентира для начала диетического ограничения фосфатов, у больных с ХЗП не проводились.

Были оценены взаимоотношения между почечной функцией и содержанием фосфора в сыворотке. Включенные исследования оценивали зависимость между сывороточным фосфором и клиренсом креатинина или сывороточным креатинином (Cr) [103–105]; они показали обратную зависимость между уровнем фосфора в сыворотке и функцией почек. Два исследования [104, 106], в которых представлены данные о 51 больном, можно было использовать для определения корреляции между уровнем фосфора и клиренсом креатинина (рис. 9). Эти исследования показали, что концентрация фосфора в сыворотке начинает повышаться, когда клиренс креатинина падает ниже 20–30 мл/мин/1,73 м^2 (0,33–0,50 мл/с/1,73 м^2). Другие исследования, проведенные у 121 больного, продемонстрировали прямую зависимость между фосфором и креатинином сыворотки, но не показали четкой связи абсолютного уровня сывороточного Cr с гиперфосфатемией [103–108]. *При совместной оценке эти данные подтверждают зависимость между падением почечной функции и повышением уровня фосфора в сыворотке; прирост последнего становится очевидным, когда клиренс креатинина падает до 20–30 мл/мин/1,73 м^2 (0,33–0,50 мл/с/1,73 м^2) (стадия 4).*

Однако есть и другие проблемы, затрудняющие использование сывороточного Cr или клиренса креатинина в качестве ориентира для начала диетического ограничения фосфора, поскольку концентрация креатинина в сыворотке зависит от мышечной массы, которая у различных больных широко варьирует. Могут встречаться случаи, когда показатели фосфора сыворотки повышены при низком уровне креатинина, что связано с низкой мышечной массой

пациента. Еще более важно то обстоятельство, что повышение уровня фосфора в сыворотке отражает несостоятельность нормального компенсаторного ответа, которым является повышение паратгормона и, как следствие, адекватное увеличение почечной экскреции фосфата. Представляется, что при клиренсе креатинина 20–30 мл/мин/1,73 м^2 (0,33–0,50 мл/с/1,73 м^2) происходит максимальное снижение почечной реабсорбции фосфата. С дальнейшим ухудшением почечной функции мочевая экскреция фосфата перестает расти, даже если паратгормон повышен, вследствие чего уровень фосфора в сыворотке начинает увеличиваться. Публикаций, отвечающих критериям включения, которые позволили бы точно идентифицировать либо уровень почечной функции, при котором снижение реабсорбции фосфата почкой достигает своего максимума, либо уровень фосфора сыворотки, при котором в течение ХЗП начинает повышаться ПТГ в крови, либо и то и другое, в настоящее время нет.

Суммируя вышесказанное, Рабочая группа считает, что следует рекомендовать диетическое ограничение фосфатов, когда уровень ПТГ в крови начинает повышаться (стадия 2) и/или когда уровень фосфора в сыворотке увеличен при любой стадии ХЗП.

Эффективность диетического ограничения фосфатов для контроля гиперфосфатемии при ХЗП была проанализирована в 19 исследованиях, включавших в общей сложности 2476 больных. Пятнадцать рандомизированных контролируемых исследований [110–124] и 4 нерандомизированных контролируемых исследования [125–128] удовлетворяли критериям включения. Последние 4 исследования оценивали побочные эффекты диетического ограничения фосфатов (табл. 19). Огромное большинство исследований оценивало диеты с ограничением белка, которые обычно (но не всегда) являются эквивалентом низкофосфорных диет. Во многих из этих исследований в дополнение к диетическим ограничениям использовались препараты кальция [100, 103–108, 129, 130] и витамина D [87, 90, 92, 93, 100, 103–108, 129–131], а также назначались фосфат-связывающие препараты. Таким образом, интерпретация этих данных требует осторожности. Использовались различные конечные точки:

- Качество жизни. В одном исследовании сообщалось, что низкобелковая диета не оказывала неблагоприятного влияния на работоспособность [127], но результаты исследования Модификации диеты при заболеваниях почек (Modification of Diet in Renal Disease – MDRD) показали, что больные с ХЗП (стадии 3 и 4), получавшие лечение диетой с резким ограничением белка, были менее социально активны [132].
- Смертность. Почти все включенные исследования оценивали влияние диетического ограничения белка/фосфора на смертность. Опубликованные результаты различны, после проведения метаанализа влияния диетических ограничений на смертность обнаружено не было.
- Почечная функция. Семь из девяти исследований у взрослых больных с ХЗП показали, что диетическое ограничение фосфора может стабилизировать почечную функцию [110, 111, 113, 116, 117, 121, 123, 125, 128]. Аналогичных выводов из исследований, проведенных у детей или у взрослых с тяжелыми формами ХЗП, получить не удалось.
- Костный и минеральный обмен. В нескольких небольших исследованиях сообщалось, что диетическое ограничение фосфора у больных с ХЗП не оказывало значимого влияния на уровень щелочной фосфатазы [112, 115, 117, 126], ПТГ [112, 117, 125, 127], кальция [112, 115, 117, 125, 126], фосфора сыворотки крови [112, 115, 122, 125, 126, 133] и экскрецию фосфора с мочой [111, 119, 122]. Напротив, в другом исследовании наблюдалось снижение уровня ПТГ в крови до нормального без значимых изменений со стороны уровня фосфора и щелочной фосфатазы в крови, экскреции фосфата с мочой и значимого прироста уровня $1,25(OH)_2D_3$ в крови и всасывания кальция в кишечнике [10]. Исследование было тщательно выполнено и хорошо контролировано и проводилось у 4 больных с ХЗП (стадии 1 и 2) в метаболической палате до и после 8 недель диетического ограничения фосфатов, назначенного в соответствии со степенью снижения СКФ. По результатам исследования биоптатов кости оказалось, что диетическое ограничение фосфатов было ассоциировано также с заметным уменьшением резорбции кости и дефектов минерализации [10].

Умеренное диетическое ограничение фосфатов, обеспечивая хороший контроль линейного роста кости, также подходит для детей, поскольку ни в одном из исследований не предоставлено доказательств побочных эффектов ограничения фосфатов у пациентов детского возраста [116, 120, 134, 135]. Кроме того, исследования у взрослых также не подтвердили какого-либо неблагоприятного влияния диетического ограничения фосфатов на нутриционный статус [110–112, 115–117, 119, 123, 126, 128, 136, 137].

Согласие соблюдать диету. Согласие с диетическими ограничениями в условиях клинических исследований может не отражать ситуацию в кли-

Таблица 19. Побочные эффекты, связанные с ограничением фосфора в пище, и частота их распространения

Автор	Год	N	Время наблюдения	Диета			Важные медицинские проблемы	Тошнота, чувство голода, анорексия	Синдром недостаточного питания (СНП)	Потеря веса	Размер эффекта d (95% ДИ)*	Суммарный размер эффекта**
				Белок, г/кг/день	Фосфор, в день	Добавки						
Группа MDRD [109]	1994	291 ---- 294	26,4 мес. в среднем	0,58 ------- 1,3	NR ------ NR	Нет ------- Нет	23,7% ---------- 24,5%	NR	NR -------- NR	29% --------- 18%	Медицинский: 0,98 (–0,23–0,19) Потеря веса: 1,40 (0,12–0,55)	↔ ↑
		126 ---- 129		0,28 ------- 0,58	NR ------ NR	KA ------- Нет	25,4% ---------- 27,1%		0,79% ---------- 0,78%	30% ---------- 40%	Медицинский: 0,95 (–0,36–0,26) СНП: 1,0 (–1,5–1,5) Потеря веса: 0,78 (–0,53–0,04)	↔
Zeller и соавт. [110]	1991	24 ---- 23	34,7 мес. в среднем	0,6 -------- Ad lib	0,5–1,0 г --------- Ad lib	Нет ------- Нет	NR	NR	NS различия между группами	NR	ND	↔
Williams и соавт. [111]	1991	33 ---- 30 ---- 32	19 мес. в среднем	0,6 --------- Ad lib --------- Ad lib	0,8 г ---------- 1 г ---------- Ad lib	Нет -------- ФСП -------- Нет	NR	NR	NR	NS различия между группами	ND	↔
Mahmoud и соавт. [112]	1989	15 ---- 15	15 дней	0,4 ------ 1,0	NR ------- NR	0,2 г/кг/день KA ---------- 0,2 г/кг/день KA	NR --------- NR	Тошнота = 13,3% Чувство голода = 40% Анорексия = 6,7%	NR ---------- NR	NR --------- NR	ND	ND

Примечание. SD – стандартное отклонение; NR – не сообщается; KA – кетоаминокислоты; ND – не определяли; ФСП – фосфат-связывающие препараты; NC – статистически незначимы; Ad lib – без диетических ограничений.

* Рассчитано методом ECRI. О размере эффектов сообщают стандартизированным показателем d-тест Хеджеса, который указывает наибольший эффект, еще дальше от нуля. Если 95% доверительные интервалы пересекают нуль, размер эффекта является незначимым.

** Суммарный размер эффекта указывает, были ли размеры эффекта значимо положительными или отрицательными. Горизонтальная стрелка указывает, что результат был незначимым.

нической практике. В то время как степень согласия пациентов с диетическим ограничением фосфора в клинической практике в целом, вероятно, является неудовлетворительной, данных, подтверждающих это предположение, недостаточно. Большинство исследований выявило, что коэффициент согласия для низкобелковой диеты составляет 35–91% [102, 116, 122, 132]. В одном исследовании сообщается о 41 и 77% пациентов, согласившихся соблюдать диету в 1-й и 3-й годы соответственно [138]. Коэффициенты согласия для диеты с ограничением фосфатов и для малобелковой диеты одинаковы. Не уточнялось, связано ли улучшение соблюдения диеты к 3-му году с продолжением обучения пациентов и/или осознанием больными неблагоприятных эффектов несоблюдения диеты.

Отсутствие доказательств неблагоприятных эффектов ограничения приема фосфатов с пищей и наличие доказательств положительного влияния диетического ограничения фосфатов привело Рабочую группу к консенсусу, что диетическое ограничение фосфатов следует начинать у больных с ХЗП при повышении уровня ПТГ (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, стадия 3) или при повышении уровня фосфора в сыворотке крови (стадии 4 и 5).

ОГРАНИЧЕНИЯ

Несмотря на относительно большое количество проспективных рандомизированных исследований, оценивающих ограничение фосфора в диете, в большинстве из них использовались диеты с ограничением белка, и лишь косвенно ограничивалось потребление фосфора. И хотя содержание белка и фосфора в пищевых продуктах тесно взаимосвязано, имеется возможность ограничения белка без полного ограничения фосфора. Большая часть данных трудна для интерпретации также и потому, что в большинстве сообщений представлен анализ на основании «предписанной диеты», а не реально «потребляемой диеты». Кроме того, во многих исследованиях больные получали сопутствующую терапию витамином D и/или фосфат-связывающими препаратами, также затрудняющую интерпретацию результатов.

Имеющиеся данные не подтверждают общее убеждение, что диетическое ограничение фосфатов негативно влияет на нутриционный статус. В то же время необходимо подчеркнуть, что диетическое ограничение фосфатов может оказать неблагоприятное воздействие на состояние питания, если выполняется бессистемно. Данные, которые демонстрируют возможность поддерживать хороший или стабильный нутриционный статус при соблюдении диеты с ограничением фосфатов, были получены в тех исследованиях, в ходе которых диетологи тщательно инструктировали больных и осуществляли регулярные консультации и мониторирование. При проведении клинических исследований больные подвергаются тщательному мониторингу и регулярно контактируют с нефрологами. Те больные, которые были «небрежно» проинструктированы в отношении контроля потребления белка или фосфора и не наблюдаются регулярно, могут иметь риск серьезных побочных эффектов, таких, как синдром недостаточного питания (malnutrition). К сожалению, данные, касающиеся больных, которые наблюдались нерегулярно и нечетко выполняли рекомендации по ограничению потребления фосфатов, отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Крайне важно обеспечить постоянное обучение и регулярное наблюдение при назначении диетического ограничения фосфатов. У больных с ранними стадиями ХЗП (стадии 2 и 3) добиться согласия с диетическим ограничением фосфатов трудно, это требует интенсивной работы врача-диетолога. У больных с поздними стадиями ХЗП (стадии 4 и 5) ограничение фосфора в диете выполняется легче из-за необходимости одновременного ограничения белка в диете. Однако у больных с ХЗП, получающих диализное лечение (стадия 5), необходимо ограничивать потребление фосфора, в то же время, сохраняя адекватное потребление белка, как это следует из рекомендаций по питанию K/DOQI (www.kdoqi.org). У пациентов с массой тела более 80 кг, невозможно планировать приемлемую диету с адекватным содержанием белка, если потребление фосфора ограничено <1000 мг. Ввиду этого ограничения уровень потребляемого фосфора должен быть настолько низким, насколько это возможно при адекватном потреблении белка. Приемлемого уровня фосфора можно достичь, если на каждый 1 грамм потребляемого белка будет приходиться 10–12 мг фосфата. Среднее же количество фосфора на грамм белка варьирует от 12 до 16 мг. Поэтому, чтобы значимо ограничивать фосфор, следует рекомендовать источники белка с наименьшим количеством фосфора (табл. 20). Имеется явная потребность в более активном привлечении диетологов и компенсации затрат на их консультации для помощи больным с ХЗП, начиная со стадии 2. Более широкому привлечению диетологов препятствовала неадекватная компенсация за услуги квалифицированных специалистов. Закон о медицинском питании от 2002 года финансирует услуги по питанию только больным, относящимся к системе Medicare (система бесплатной медицинской помощи больным), но распространяется на всех больных с ХЗП, которые

Таблица 20. Содержание фосфора в продуктах питания, богатых белком

Продукт питания	Обычная мера	Фосфор (мг)	Белок (г)	мг Р / г белка
Фасоль, бобы, соя				
Фасоль обыкновенная	1 чашка	251	15	16,7
Фасоль лимская	1 чашка	209	15	13,9
Фасоль темно-синяя	1 чашка	286	16	17,9
Фасоль черная	1 чашка	241	15	16,1
Фасоль жареная	1 чашка	217	14	15,5
Соя отварная	1 чашка	421	29	14,5
Соя жареная	1 чашка	624	61	10,2
Семена подсолнечника	1 унция	322	6	53,7
Тофу твердый	100 г	76	6	12,7
Тофу мягкий	100 г	52	4	13,0
Тофу облегченный	100 г	68	5	13,6
Сыр				
Сыр Чеддер	1 унция	145	7	20,7
Сыр Швейцарский	1 унция	171	8	21,4
Творог	1 чашка	297	28	10,6
Творог, 1%	1 чашка	151	14	10,8
Творог, 2%	1 чашка	340	31	11,0
Творог обезжиренный	1 чашка	151	25	6,0
Творожная паста	2 ст. ложки	30	2	15,0
Комбинированные продукты (закусочные быстрого питания)				
Буррито с жареными бобами и сыром	2 маленьких	180	15	12,0
Бисквит на завтрак	1 яйцо/сыр/бекон	459	16,3	28,2
Чизбургер	Без приправы	310	28,2	11,0
Бутерброд с курицей	1 сэндвич	405	29,4	13,8
Креветки жареные	6–8 маленьких	344	18,9	18,2
Мороженое с горячей шоколадной глазурью	1 маленькое	227	5,6	40,5
Пирожок на завтрак Морнингстар	1 пирожок	106	9,9	10,7
Пицца Пепперони	1 порция	222	16	13,9
Сэндвич с ростбифом	1 сэндвич	239	21,5	11,1
Сэндвич	1 холодный ломтик	287	21,8	13,2
Мексиканский пирожок Тако	Большой	313	31	10,1

Таблица 20 (продолжение). Содержание фосфора в продуктах питания, богатых белком

Продукт питания	Обычная мера	Фосфор (мг)	Белок (г)	мг Р / г белка
Масло и молоко				
Пахта	1 чашка	219	8	27,4
Сливки нежирные	1 чашка	192	7	27,4
Сливки кислые	1 ст. ложка	32	1,2	26,7
Сливки разбавленные	1 чашка	230	7	32,9
Сливки жирные	1 чашка	149	5	29,8
Молоко, 2%	1 чашка	232	8	29,0
Молоко, 1%	1 чашка	235	8	29,4
Молоко низконатриевое	1 чашка	209	8	26,1
Молоко нежирное	1 чашка	247	8	30,9
Молоко цельное	1 чашка	227	8	28,4
Йогурт с пониженным содержанием жира	4 унции	162	6	27,0
Йогурт нежирный	4 унции	177	6	29,5
Йогурт	4 унции	107	4	26,8
Рыба и морепродукты				
Краб голубой	3 унции	175	17	10,3
Краб Dungeness	3 унции	149	19	7,8
Палтус	3 унции	214	23	9,3
Устрицы жареные	3 унции	196	13	15,1
Лосось	3 унции	282	21	13,4
Креветки	3 унции	116	18	6,4
Мясо/птица/яйца				
Говяжья печень	3 унции	392	23	17,0
Говядина, верхний филей	3 унции	203	25	8,1
Куриная грудка	3 унции	196	27	7,3
Куриное бедро	3 унции	148	22	6,7
Яйцо большое	1 большое	86	6	14,3
Ветчина	3 унции	239	19	12,6
Баранья отбивная	3 унции	190	22	8,6
Свиной филей	3 унции	146	22	6,6
Индейка	3 унции	210	28	7,5
Телячий филей	3 унции	189	22	8,6

Таблица 20 (окончание). Содержание фосфора в продуктах питания, богатых белком

Продукт питания	Обычная мера	Фосфор (мг)	Белок (г)	мг Р / г белка
Орехи/ореховое масло				
Миндаль	1 унция	139	6	23,2
Макадамия, орех австралийский	1 унция	56	2	28,0
Арахисовое масло с крошкой	2 ст. ложки	101	8	12,6
Арахисовое масло мягкое	2 ст. ложки	118	8	14,8
Арахис жареный	1 унция	147	8	18,4
Грецкий орех	1 унция	98	4	24,5
Другие источники фосфора				
Пиво	12 унций	43	1	43,0
Шоколад молочный	1 миниатюрный	95	3	31,7
Шоколад полусладкий	1 унция	37	1	37,0
Кофе вареный	1 чашка	2,3	0	
Кофе растворимый	1 ст. ложка	4,5	0	
Кола	12 унций	44	0	
Сок из лайма	12 унций	0	0	
Лимонад	1 чашка	5	0,3	16,7
Рутбир	12 унций	0	0	
Чай	1 чашка	2,4	0	

Примечание. Обычный способ определения диетического лимита фосфора состоит в том, чтобы использовать среднее содержание фосфора – 10–12 мг/г белка (умножить количество целевого белка на 10–12 мг фосфора). Таким образом, для пациента весом 70 кг, нуждающегося в 84 г белка, диапазон потребления фосфора составит 840–1008 мг.

Ссылка: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2001. USDA Nutrient Database for Standart Reference, Release 14. Nutrient Data Laboratory Home Page, http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp
Если учитываются все обычные источники белка, среднее содержание фосфора составляет 17,8 мг на грамм белка.
Если исключить все молочные продукты, орехи, бобы и семена, но учитывать мясо и соевый творог, среднее содержание фосфора составляет 10,3 мг на грамм белка.

нуждаются в постоянном обеспечении питания до начала диализной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы крупные, многоцентровые длительные исследования, оценивающие влияние диетического ограничения фосфатов (в противоположность только ограничению белка) на нутриционный статус, рост у детей, заболеваемость, смертность, патологию скелета и прогрессирование падения почечной функции. Эти исследования должны проводиться у больных со всеми стадиями ХЗП, начиная со 2-й стадии.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5. ПРИМЕНЕНИЕ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХЗП

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

5.1. В случаях, когда, несмотря на ограничение потребления фосфатов с пищей (см. рекомендацию 4), не удается контролировать уровень фосфора или интактного ПТГ в пределах целевых значений (см. рекомендации 1, 3), необходимо назначать фосфат-связывающие препараты (МНЕНИЕ).

5.2. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают концентрацию фосфора в сыворотке (ДОКАЗАНО) и могут использоваться в качестве начальной фосфат-связывающей терапии (МНЕНИЕ).

У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

5.3. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция, так же как и другие фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций, алюминий и магний (например, севеламер HCL), эффективны для снижения уровня фосфора в сыворотке (ДОКАЗАНО). Любой из этих препаратов может назначаться в качестве начальной терапии (МНЕНИЕ).

5.4. Если у диализных больных, несмотря на применение кальций-содержащих или других (бескальциевых, безалюминиевых, безмагниевых) фосфат-связывающих препаратов, сохраняется гиперфосфатемия (фосфор сыворотки >5,5 мг/дл [1,78 ммоль/л]), следует использовать комбинацию этих средств (МНЕНИЕ).

5.5. Суммарная доза элементарного кальция, обеспечиваемая кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами, не должна превышать 1500 мг/день (МНЕНИЕ), а суммарное потребление элементарного кальция (включая пищевой кальций) не должно превышать 2000 мг/день (МНЕНИЕ).

5.6. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция не должны применяться у диализных больных с гиперкальциемией (корректированный кальций сыворотки >10,2 мг/дл [2,54 ммоль/л]) и в тех случаях, когда уровень ПТГ плазмы <150 пг/мл (16,5 пмоль/л) при 2 последовательных измерениях (ДОКАЗАНО).

5.7. У диализных больных с выраженной кальцификацией сосудов и/или кальцификацией мягких тканей следует отдавать предпочтение фосфат-связывающим препаратам, не содержащим кальций (МНЕНИЕ).

5.8. У больных с уровнем фосфора сыворотки >7,0 мг/дл (2,26 ммоль/л) возможно проведение одного короткого курса лечения (4 недели) фосфат-связывающими препаратами на основе алюминия с последующим переходом на другие фосфат-связывающие препараты (МНЕНИЕ). У таких больных следует рассмотреть вопрос о более частом проведении процедур диализа (ДОКАЗАНО).

ВВЕДЕНИЕ

В случаях, когда ограничения приема фосфатов с пищей недостаточно для адекватного контроля уровня фосфора и/или ПТГ, второй линией терапии является назначение фосфат-связывающих препаратов (ФСП). Для контроля уровня фосфора использовались различные фосфат-связывающие средства, но поиск оптимального препарата все еще продолжается. Общепризнано, что ни один из ФСП не может считаться одинаково эффективным и подходящим для любого больного. В большинстве случаев для контроля уровня фосфора можно использовать комбинацию фосфат-связывающих средств, имея в виду минимизацию возможных серьезных побочных эффектов какого-либо одного препарата. Первостепенным условием для контроля абсорбции фосфора из желудочно-кишечного тракта и соответственно уровня фосфора в сыворотке является готовность больного придерживаться рекомендаций по приему фосфат-связывающих препаратов. В табл. 21 предложена последовательность расчета начального назначения ФСП, а в табл. 22 представлены характеристики различных фосфат-связывающих средств.

ОБОСНОВАНИЕ

Цель терапии ФСП состоит в том, чтобы поддерживать уровень фосфора в пределах диапазона, описанного в рекомендации 3, не оказывая негативного воздействия на нутриционный статус или не вызывая серьезных побочных эффектов. Таким образом, логично начинать ФСП-терапию в тех случаях, когда:

1. Уровень фосфора в сыворотке повышен, несмотря на то, что пациент придерживается диеты с ограничением приема фосфатов.
2. Уровень фосфора в сыворотке успешно контролируется ограничением приема фосфатов с пищей, но при соблюдении такой диеты нарушается поступление в организм других важных питательных веществ.
3. При ограничении приема фосфатов с пищей остается повышенным уровень ПТГ в крови, хотя концентрация фосфора в сыворотке не увеличена.

При использовании фосфат-связывающих препаратов на основе алюминия необходим мониторинг пациентов во избежание развития патологии, связанной с *длительным* приемом алюминий-содержащих ФСП [146, 147], и для предупреждения алюминиевой интоксикации (см. рекомендации 11 и 12). Большая часть исследований в течение последнего десятилетия была посвящена ФСП на основе кальция, но в настоящее время доступны

Таблица 21. Порядок расчета начального назначения фосфат-связывающих препаратов

Шаг	Пример	Пример
Поступление фосфора	Общее поступление Р с пищей	1000 мг в день или 7000 мг/нед.
Абсорбция фосфора (50–70% внепочечной при смешанной диете) (53% почечной против 77% внепочечной) [139]	Диетическое поступление Р, умноженное в среднем на 50–60% абсорбированного	600 мг/день или 4200 мг/нед.
Средний ГД/ПД-клиренс ГД = 800 мг/процедура	Абсорбция фосфора – диализный клиренс = оставшийся для связывания ФСП Р	ГД: 4200 – 2400 = 1800 мг Р/нед. или 257 мг/день
ПД = 300–315 мг/день		ПД: 4200 – 2205 = 1995 мг Р/нед. или 285 мг/день
Разделить на оцененную связывающую способность выбранного ФСП	Оставшийся Р / связывающая способность	257/39 (~ количество Р, связываемое 1 г $CaCO_3$) = 6,5 г $CaCO_3$ [140]
		257/45 (~ количество Р, связываемое 1 г ацетата кальция) = 5,7 г [141]
		257/15–30 (~ количество Р, связываемое 1 таблеткой $Al(OH)_3$) = 12–17 таблеток [142]
		257/64 (~ связывающая способность 800 мг севеламера HCl) = 4 капсулы
		257/32 (~ связывающая способность 400 мг севеламера HCl) = 8 капсул
		Примечание. Для расчетов при ПД следует использовать 285 вместо 257

Примечание. Дозы ФСП обычно устанавливались посредством исследований. Представленная выше таблица оценивает начальную пропись ФСП, базируясь на средней абсорбции фосфора, среднем диализном клиренсе и приблизительном связывающем потенциале фосфат-связывающего средства. Связывающий потенциал мог изменяться при колебаниях pH. Дозу следует мониторировать и подбирать, исходя из ответа отдельного пациента.

и другие формы ФСП. В связи с возникшим в последнее время интересом к проблеме кальцификации мягких тканей, которая может усиливаться при использовании кальцийсодержащих ФСП, чаще стали применяться средства, не содержащие кальций и алюминий.

У гемодиализных больных повышение клиренса фосфора может быть достигнуто за счет увеличения частоты процедур диализа. Так, у пациентов, которым проводился ночной гемодиализ трижды в неделю (Тассин, Франция), уровень фосфора в сыворотке снижался, несмотря на высокое потребление фосфора с пищей и ограничение приема ФСП [148]. А некоторые из больных, которым ночной диализ проводился шесть раз в неделю, нуждались в добавлении фосфата в диализат [149]. Увеличение длительности процедур диализа и – при возможности – их частоты (до 4 раз в неделю и более) показано в случаях, когда увеличение дозы ФСП не обеспечивает контроль уровня фосфора или плохо переносится больными.

Убедительность доказательств

Для определения наилучшего из фосфат-связывающих препаратов были проанализированы исследования, оценивавшие эффективность и побочное действие ФСП. Проспективных контролируемых исследований по оценке применения фосфат-связывающих препаратов в 3-й и 4-й стадии ХЗП не проводилось. Однако, поскольку уровень ПТГ у этих больных повышен вследствие ретенции фосфатов, использование ФСП, по мнению Рабочей группы, может оказаться необходимым, если при ограничении приема фосфатов с пищей и/или лечении витамином D не удается достичь снижения концентрации интактного ПТГ (см. табл. 15, рекомендация 1).

Проведено 16 проспективных контролируемых исследований по применению ФСП, в которые были включены 552 больных с 5-й стадией ХЗП, и оценены результаты терапии с количественным определением эффективности контроля фосфора сыворотки крови. В этих исследованиях больные получали диализное лечение, и анализ касался преимущественно использования карбоната или ацетата кальция, хотя имеются также некоторые данные по применению гидроокиси алюминия, глюконата кальция, карбоната кальция и магния и севеламера HCl. Оказалось возможным провес-

ти метаанализ этих исследований для сравнения влияния фосфат-связывающих препаратов на результаты лечения, включая уровень фосфора, ПТГ и кальция в сыворотке, костные биохимические маркеры и внескелетную кальцификацию [143, 150, 151]. Исследований, оценивающих влияние фосфат-связывающих препаратов на качество жизни больных, смертность, распространенность заболеваний скелета или переломов, а также гистоморфометрические показатели по данным биопсии кости, не проводилось.

Влияние на концентрацию фосфора. Во всех исследованиях применение ФСП приводило к снижению содержания фосфора в сыворотке. Для оценки относительной эффективности различных ФСП для контроля уровня фосфора проанализированы 15 исследований: в 9 из них для лечения применялся карбонат кальция и в 6 – ацетат кальция. Были выполнены два вида метаанализа. Первый, в котором сравнивалась относительная эффективность карбоната кальция и других ФСП, не выявил значимых различий. Второй метаанализ проведен для сравнения ацетата кальция с различными ФСП [150, 152–156]. Он показал, что применение ацетата кальция приводило к более выраженному снижению уровня фосфора, чем другие ФСП, хотя следует подчеркнуть, что группа «других» фосфат-связывающих препаратов была неоднородной по составу, что не позволяет считать это сравнение полностью корректным. Анализ подгруппы из 4 исследований, непосредственно сравнивавший карбонат кальция с ацетатом кальция [153–156], показал, что уровень фосфата сыворотки после лечения был более высоким при использовании карбоната кальция по сравнению с ацетатом (рис. 10). Возможно, это различие объясняется тем, что поскольку применение ацетата кальция в меньшей степени способствует возникновению гиперкальциемии (см. ниже), его назначали в больших дозах, и таким образом обеспечивался лучший контроль фосфора.

В двух исследованиях использовали группу плацебо для сравнения с ацетатом кальция [143] и севеламером [157], и в обоих случаях ФСП были более эффективны по сравнению с плацебо.

Лишь в одном исследовании оценивалось значение магния в качестве фосфат-связывающего средства: это перекрестное исследование, в котором сравнивали больных, получавших карбонат кальция, и пациентов, получавших комбинацию карбоната кальция и карбоната магния [158]. Эффективность контроля уровня фосфора была одинаковой в обеих группах. Однако Рабочая группа предупреждает, что в этом исследовании концентрация магния в диализате была уменьшена. Это трудно сделать в большинстве отделений из-за использования цен-

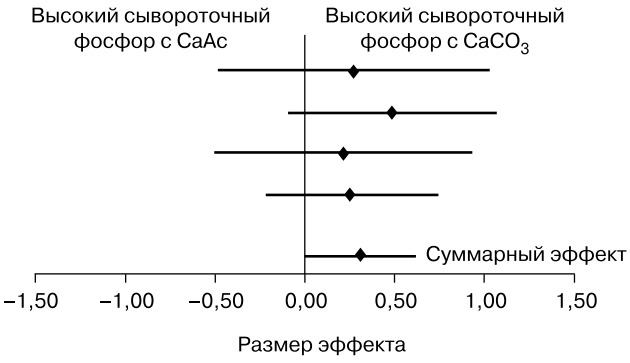


Рис. 10. Метаанализ выраженности влияния ацетата и карбоната кальция на уровень фосфора в сыворотке

трализованной системы распределения диализата. Кроме того, не проводились долговременные исследования безопасности и эффективности магния в качестве ФСП, и поэтому Рабочая группа пришла к соглашению, что использование ФСП на основе магния допустимо только в тех случаях, когда все другие препараты неэффективны и предприняты соответствующие меры предосторожности.

Влияние на уровень кальция и кальциево-фосфорное произведение. В десяти исследованиях оценивалось влияние различных ФСП на корректированный уровень кальция, ионизированный кальций, общий кальций или кальциево-фосфорное произведение [143, 153–157, 159–162]. Пять из этих исследований сравнивали различные ФСП с карбонатом кальция [143, 154, 155, 158, 161], но метаанализ не выявил различий корректированного уровня кальция сыворотки. Плацебоконтролируемое исследование продемонстрировало более высокий уровень общего кальция и более низкое кальциево-фосфорное произведение в группе больных, получавших ацетат кальция, по сравнению с плацебо [143]. Метаанализ данных 10 исследований показал, что применение карбоната кальция приводило к большему количеству гиперкальциемических эпизодов по сравнению как с другими ФСП в целом, так и при непосредственном сравнении только с ацетатом кальция (рис. 11) [151, 153–156, 158, 160–163], но общие изменения уровня кальция сыворотки в этом анализе не оценивались. Шесть исследований касались кальциево-фосфорного произведения, 1 было плацебоконтролированным, в других сравнивали различные фосфатсвязывающие препараты. Различия обнаружены только в 2 из этих исследований: применение ацетата кальция обеспечивало более низкое кальциево-фосфорное произведение, чем плацебо [143], а использование карбоната кальция приводило к большему росту кальциево-фосфорного произведения по сравнению с кетоглютаратом

Таблица 22. Фосфат-связывающие препараты (ФСП)

Препарат	Название препарата	Оценка абсорбции кальция в %	Связывание фосфора (мг) на количество абсорбируемого Ca^{++} (мг)	Оценка потенциальной связывающей способности	Преимущества	Потенциальные побочные эффекты/недостатки	Возможные показания для применения
Кальция карбонат	ТАМС (TUMS), Оскал (Oscal), Кальцичью (Calcichew), Калтрейт (Caltrate), Калци-Микс (Calci-Mix), Тайтралек (Titralac), Чуз Гам (Chooz Gum)	Приблизительно 20–30% абсорбируется [143]	Приблизительно 1 мг P связывается на 8 мг абсорбированного Ca (адаптировано из [143])	Приблизительно 39 мг P связывается 1 г кальция карбоната [141]	Дешевый, широкий ассортимент продукции/доступность	Гиперкальциемия, внескелетная кальцификация, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, запоры	Для минимизации риска экстраскелетной кальцификации сывороточные параметры в пределах целевых диапазонов
Кальция ацетат	ФосЛо (PhosLo)	С пищей: 21 ± 1%; между приемами пищи: 40 ± 4% [140]	Приблизительно 1,04 мг P связывается на мг абсорбированного Ca [144]; 1 мг P связывается на 2,9 мг абсорбированного Ca (адаптировано из [143])	Приблизительно 45 мг P связывается 1 г кальция ацетата [140]	Меньше абсорбция кальция, чем у $CaCO_3$; связывание P такое же, как у гидроокиси алюминия [144]	Гиперкальциемия, внескелетная кальцификация, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта	Такие же, как у карбоната кальция
Кальция цитрат	Цитракал (Citracal)	22% [144]	NA	NA	NA	Увеличивает абсорбцию алюминия	Не рекомендуется
Магния карбонат/ $CaCO_3$	МагнеБайнд (MagneBind) 200/300	Имеет 450/300 мг ацетата кальция	Приблизительно 1 мг P связывается 2,3 мг абсорбированного кальция	NA	Потенциал для минимизации перегрузки кальцием	Гипермагниемия, нет длительных исследований по эффективности и безопасности	Нуждается в контроле сывороточного магния
Алюминия гидроокись	АлтернаГЕЛЬ (AlternaGEL), Алю-Кэп (Alu-Cap), Алю-Таб (Alu-Tab), Амфоджел (Amphojel), Диалюм (Dialume)	Нет	NA	Жидкий: среднее связывание 22,3 мг P на 5 мл; таблетки/капсулы в среднем связывают 15,3 мг P [142]	Эффективный ФСП	Запоры/«каловый завал», дефекты минеральной составляющей кости, алюминиевая интоксикация, привкус мела, гастроинтестинальный дистресс, N/V	Лимитированное по времени и дозе применение для контроля гиперфосфатемии, не отвечающей на другие ФСП
Алюминия карбонат	Базалджел (Basaljel)	Нет	NA	Такая же, как у гидроокиси алюминия	Такие же, как у гидроокиси алюминия	Такие же, как у гидроокиси алюминия	Такие же, как у гидроокиси алюминия
Севеламер HCl	Ренагель (Renagel)	Нет	NA	Неизвестна [145]	Бескальциевый, безалюминиевый	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, высокая цена	Элимирует связанную с ФСП перегрузку кальцием, особенно подходит для больных с гиперкальциемией или внескелетной кальцификацией

Примечание. $CaCO_3$ – 43 мг P связывается 1 г элементарного Ca [144]. PhosLo – 106 мг P связывается 1 г элементарного Ca [144]. Sevelamer – 80 мг P связывается 1 г севеламера – только по экспериментам на животных [145]. NA – нет данных.

кальция [162]. В этом же исследовании показано, что уровень ионизированного кальция был выше у пациентов, получавших карбонат кальция, чем у леченных кетоглютаратом кальция [162]. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют однозначно рекомендовать выбор кальцийсодержащего ФСП. Выбор остается прерогативой врача и зависит от переносимости ФСП больным.

Другие результаты. Главными побочными эффектами, наблюдавшимися при применении ФСП, были упомянутая выше гиперкальциемия и желудочно-кишечные расстройства. Метаанализ показал, что частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была ниже всего у больных, получавших карбонат кальция, по сравнению с другими ФСП, но, поскольку выраженность побочных эффектов незначительная, нельзя было сделать определенных выводов [154, 156, 158, 160, 162, 163].

В шести исследованиях оценено влияние ФСП на нутриционный статус [150, 152 157–159, 162], но, так как методы оценки были различными, сравнительный анализ оказался невозможен. По данным двух исследований у больных, получавших севеламер, уровень холестерина в сыворотке был ниже, чем у получавших плацебо или ацетат кальция, прежде всего за счет снижения фракции ЛПНП [152, 158].

Количество больных, строго придерживавшихся рекомендаций по приему ФСП, точно не указано и колебалось от 30 до 100% [132, 138, 164–170]. Данных, касающихся влияния несоблюдения рекомендованного лечения на клинические результаты, нет. В одной публикации высказано предположение, что несоблюдение назначений больными было связано с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Но хотя сохраняющаяся гиперфосфатемия и могла быть следствием отказа больных от приема рекомендованных ФСП, следует также учитывать другие факторы, такие, как небрежное соблюдение диеты и высвобождение фосфата из кости.

Лишь в небольшой части исследований указано оптимальное время для приема фосфат-связывающих препаратов, но тем не менее Рабочая группа пришла к общему согласию, что ФСП следует принимать за 10–15 минут до еды или во время приема пищи.

Проведено одно проспективное исследование, в котором сравнивали карбонат кальция и гидроокись алюминия: у больных получавших гидроокись алюминия обнаружено более низкое содержание минеральных веществ в костной ткани, но различия оказались незначительными и непостоянными. Поскольку применение алюминийсодержащих

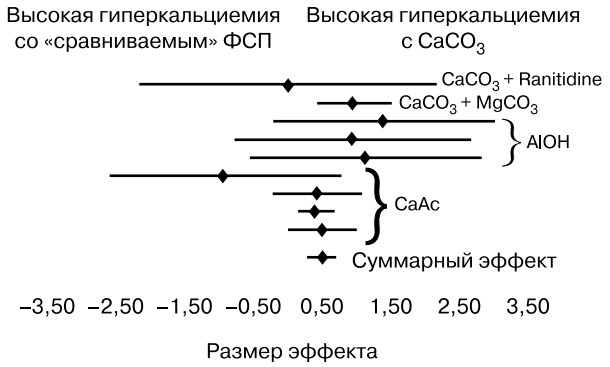


Рис. 11. Метаанализ выраженности гиперкальциемического эффекта карбоната кальция по сравнению с другими ФСП

ФСП может вызывать нейротоксический эффект и остеомаляцию [146, 147, 171], их следует использовать только у больных с уровнем фосфора в сыворотке более 7,0 мг/дл (2,26 ммоль/л) и только кратковременно. Однако Рабочая группа признает, что, с одной стороны, длительный прием алюминия вызывает серьезные осложнения, с другой – при повышении уровня фосфора более 6,5–7,0 мг/дл (2,10–2,26 ммоль/л) возрастает смертность больных. Таким образом, необходимо сбалансированное решение этих двух проблем. В настоящее время не доказано, что кратковременное использование алюминийсодержащих ФСП ассоциировано с развитием алюминиевой болезни кости или нейротоксичности. Поэтому кратковременное (в течение 4 недель) применение этих препаратов не противопоказано. Однако при назначении алюминийсодержащих ФСП следует исключить прием цитрата кальция, так как цитрат повышает абсорбцию алюминия из кишечника [171] и может ускорить развитие острой алюминиевой интоксикации.

Таким образом, имеющиеся доказательства подтверждают гипотезу, что все имеющиеся в настоящее время фосфат-связывающие препараты позволяют контролировать уровень фосфора в сыворотке крови. Большая часть исследований касалась кальцийсодержащих ФСП, но в последнее время успешно использовался новый, не содержащий алюминия, магния и кальция препарат севеламер [83, 152, 157, 172, 173], и Рабочая группа полагает, что роль этого препарата в лечении гиперфосфатемии у диализных больных будет возрастать.

При 3-й и 4-й стадиях ХЗП уровень кальция часто снижен, что способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Кроме того, поскольку у таких больных сохранена остаточная функция почек, контроль фосфата и/или ПТГ, как правило, может быть достигнут при использовании небольших доз кальцийсодержащих ФСП. При 5-й стадии ХЗП, по

мнению Рабочей группы, выбор ФСП должен определяться с учетом предпочтений пациента (количество препаратов и их объем, таблетки или капсулы), его готовности соблюдать рекомендации, сопутствующих заболеваний, побочных эффектов, стоимости препарата и возможности контролировать уровень фосфора наряду с поддержанием целевого кальциево-фосфорного произведения (<55) и ограничением поступления общего кальция. Рабочая группа также рекомендует в качестве метода выбора у диализных больных с низким ПТГ применять фосфат-связывающий препарат, не содержащий кальций, магний и алюминий. Рекомендация основана на том, что у этих больных, как правило, имеется низкообменное заболевание скелета и костная ткань не способна усваивать кальций [174], что предрасполагает к внескелетной кальцификации. Кроме того, фосфат-связывающие препараты на основе кальция не следует назначать больным с гиперкальциемией или с выраженной кальцификацией сосудов (см. ниже). В таких случаях, наряду с ограничением потребления кальция, показаны ФСП, не содержащие кальций, магний и алюминий.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Имеющиеся данные не позволяют точно определить безопасную дозу кальция, поступающего в составе кальцийсодержащего ФСП. Это важный вопрос, поскольку недавние исследования показали, что чрезмерное потребление кальция может усугубить сосудистую и другие виды внескелетной кальцификации [87, 91, 175]. Помимо вышеуказанных имеются и другие работы, которые либо не полностью отвечали критериям включения в анализ, либо были опубликованы уже после окончания изучения доказательств, подтверждающих консенсус Рабочей группы. Эти данные были дополнительно рассмотрены Рабочей группой и представлены ниже.

В перекрестном исследовании, оценивающем наличие сосудистой кальцификации при помощи электронно-лучевой компьютерной томографии у детей и подростков, кальциево-фосфорное произведение и рекомендованное потребление кальция с фосфатсвязывающими препаратами были намного выше в группе больных с признаками кальцификации. В группе с кальцификацией средняя доза рекомендованного ФСП составляла 6,456 г/день (элементарный кальций/день) по сравнению с 3,325 г/день в группе без кальцификации [87]. В другом перекрестном исследовании оценивали риск выраженной кальцификации сосудов посредством ультразвукового исследования. Многофакторный анализ показал, что кальциевая нагрузка за счет фосфатсвязывающих препаратов была выше у пациентов с кальцификацией по сравнению с больными без кальцификации [91]. Доза элементарного кальция прогрессивно возрастала от 1,35 ± 1,10 г/день у больных без ультразвуковых признаков кальцификации до 1,50 ± 0,81 г/день у больных с уровнем кальцификации 2 балла и до 2,18 ± 0,93 – с уровнем кальцификации 4 балла (P = 0,001; ANOVA) [91]. Наконец, проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором у 202 диализных больных сравнивали влияние севеламера HCl и фосфат-связывающих препаратов на основе кальция. Изучали влияние препаратов на содержание фосфора, кальция, кальциево-фосфорное произведение, холестерин и уровень ЛПНП, а также на кальцификацию аорты и коронарных артерий (которую оценивали посредством электронно-лучевой томографии). И севеламер, и кальцийсодержащие ФСП позволяли контролировать уровень фосфора сыворотки в пределах, близких к рекомендуемым K/DOQI; кальциево-фосфорное произведение было несколько выше в группе больных, получавших кальций. У этих больных также отмечено больше эпизодов гиперкальциемии и более выраженная супрессия ПТГ. Уровень холестерина и ЛПНП в крови был значимо ниже в группе, получавшей севеламер. Среди больных с исходной кальцификацией сосудов, у получавших кальций значительное прогрессирование кальцификации аорты и коронарных артерий отмечалось в 80% случаев, тогда как ни у кого из получавших севеламер прогрессирования кальцификации не выявлено. В группе, получавшей кальций, средняя доза ацетата кальция составила 4,6 г/день (1183 мг элементарного кальция в сутки), средняя доза карбоната кальция – 3,9 г (1560 мг элементарного кальция). Следует учитывать, что полученные результаты могли быть обусловлены кальциевой нагрузкой или снижением ЛПНП. В целом приведенные исследования подтверждают заключение, что потребление кальция за счет фосфат-связывающих препаратов должно быть ограничено у больных с ХЗП на диализе (стадия 5) до 1500 мг/день, а возможно, и ниже.

Общее поступление кальция с пищей, кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами и из диализата в идеале должно соответствовать рекомендованному для взрослых ежедневному адекватному поступлению (1000–1500 мг/день). Учитывая, что ежедневное потребление кальция с пищей у большинства диализных больных составляет лишь 500 мг из-за соблюдения низкофосфатной диеты, на долю кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов остается 500–1000 мг элементарного кальция. Однако Рабочая группа признает, что под-

держание целевого уровня фосфора в сыворотке, являющееся первостепенной задачей, оказывается трудно достижимо с помощью кальцийсодержащих ФСП, если строго придерживаться ограничения потребления кальция. Поэтому Рабочая группа рекомендует, чтобы количество кальция, поступающего с кальцийсодержащими ФСП и с пищей, в целом не превышало 2 г/день. Эта рекомендация не основана на доказательствах, поэтому клиницисты должны подбирать терапию индивидуально, с учетом стоимости препаратов, сосудистых факторов риска и переносимости больным кальцийсодержащих ФСП. Дальнейшее обсуждение проблемы суточного потребления кальция у больных с ХЗП см. в разделе «Убедительность доказательств» рекомендации 6.

Для больных, получающих кальцийсодержащие ФСП и потребляющих в сутки более 2000 мг элементарного кальция, Рабочая группа настоятельно рекомендует добавление бескальциевого, безмагниевого, безалюминиевого фосфатсвязывающего средства для снижения общего потребления кальция. Из препаратов этого ряда доступным в настоящее время является севеламер, обладающий дополнительным преимуществом в виде снижения уровня ЛПНП в сыворотке.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Очевидно, что лучшими фосфат-связывающими препаратами являются те, которые больной будет принимать постоянно и в рекомендованной дозе, ограничивая при этом общее потребление кальция. Как уже было отмечено ранее, возможность адекватно контролировать фосфор сыворотки базируется на соответствующем обучении больных, их согласии соблюдать режим лечения и использовании фосфатсвязывающих препаратов, обладающих хорошей переносимостью. Назначение ФСП должно быть индивидуальным и требует постоянного контроля со стороны диетологов – специалистами по диете при заболеваниях почек.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы длительные исследования, оценивающие эффективность, побочные действия и влияние на заболеваемость и смертность различных ФСП. Хотя недавно завершенное исследование продемонстрировало преимущества севеламера HCl по сравнению с ФСП на основе кальция в предупреждении прогрессирования аортальной кальцификации и кальцификации коронарных артерий, необходимы исследования, оценивающие это позитивное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у диализных больных.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. КАЛЬЦИЙ СЫВОРОТКИ И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОЕ ПРОИЗВЕДЕНИЕ

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

6.1. Уровень корректированного общего кальция сыворотки следует поддерживать в пределах «нормального» диапазона, используемого в конкретной лаборатории (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО).

У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

6.2. Уровень корректированного общего кальция сыворотки следует поддерживать в пределах нормального диапазона, предпочтительно ближе к нижней границе (8,4–9,5 мг/дл [2,10–2,37 ммоль/л]) (МНЕНИЕ).

6.3. В случаях, когда уровень корректированного общего кальция сыворотки превышает 10,2 мг/дл (2,54 ммоль/л), следует модифицировать те виды терапии, которые могут вызывать повышение кальция:

6.3a. У больных, получающих фосфатсвязывающие препараты (ФСП) на основе кальция, следует уменьшить их дозу или же заменить препарат на другой ФСП, не содержащий кальций, алюминий и магний (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 5.

6.3b. У больных, получающих активные метаболиты витамина D, следует уменьшить их дозу или совсем прекратить лечение до возвращения уровня корректированного общего кальция сыворотки к целевым значениям (8,4–9,5 мг/дл [2,10–2,37 ммоль/л]) (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 8B.

6.3c. Если гиперкальциемия (уровень корректированного общего кальция сыворотки >10,2 мг/дл [2,54 ммоль/л]) сохраняется, несмотря на модификацию терапии витамином D и/или прекращение приема кальцийсодержащих ФСП, можно использовать диализат с низким содержанием кальция (1,5–2,0 мэкв/л) в течение 3–4 недель (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 9.

У больных с ХЗП (стадии 3–5):

6.4. Поступление элементарного кальция в целом (включая пищевой кальций и кальцийсодержащие фосфат-связывающие препараты) не должно превышать 2000 мг/день (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 5.

6.5. Фосфорно-кальциевое произведение следует поддерживать на уровне <55 мг²/дл² (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО), что лучше всего достигается за счет контроля уровня фосфора сыворотки в пределах целевого диапазона (МНЕНИЕ). См. рекомендации 3, 4 и 5.

6.6. Больные, у которых уровень корректированного общего кальция сыворотки оказывается меньше нижней границы нормы (<8,4 мг/дл [2,10 ммоль/л]), должны получать терапию, направленную на повышение уровня кальция в следующих случаях:

6.6a. Если имеются клинические симптомы гипокальциемии: парестезии, симптомы Хвостека и Труссо, бронхоспазм, ларингоспазм, тетания и/или судороги (МНЕНИЕ); или

6.6b. Если уровень интактного ПТГ плазмы превышает целевые значения для данной стадии ХЗП (см. табл. 15 в рекомендации 1) (МНЕНИЕ).

6.7. Лечение гипокальциемии должно включать назначение солей кальция, например карбоната кальция (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО), и/или метаболитов витамина D перорально (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). См. рекомендацию 8B.

ВВЕДЕНИЕ

Поддержание нормального баланса кальция и уровня кальция в сыворотке зависит от комплексной регуляции всасывания и секреции кальция в кишечнике, экскреции кальция почками и высвобождения и депонирования кальция костной тканью. Паратгормон способствует повышению уровня кальция в сыворотке, так как стимулирует резорбцию кости, реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, а также активирует гидроксилирование $25(OH)D_3$ в $1,25(OH)_2D_3$ в почечной ткани. Снижение уровня кальция в сыворотке очень быстро, в течение нескольких секунд, стимулирует секрецию ранее образованного ПТГ из паращитовидных желез, воздействуя на кальций-чувствительные рецепторы (CaR) паращитовидных желез. Впоследствии биосинтез ПТГ паращитовидными железами нарастает в течение 24–48 часов, что при персистировании гипокальциемии приводит к гипертрофии и гиперплазии паращитовидных желез. Уровень ПТГ в крови регулируется также метаболитами витамина D и концентрацией фосфора в сыворотке. Нарушение этих гомеостатических механизмов возникает на ранних стадиях ХЗП и продолжает нарастать по мере дальнейшей потери почечной функции.

В организме взрослого человека содержится приблизительно 1300 г кальция, из них 99% – в скелете, 0,6% – в мягких тканях и 0,1% – во внеклеточной жидкости [176]. В зависимости от методов измерения в разных клинических лабораториях нормы концентрации общего кальция в сыворотке крови у взрослых варьируют в диапазоне от 8,6 до 10,3 мг/дл (2,15–2,57 ммоль/л) [177, 178]. Отмечены колебания уровня кальция сыворотки в зависимости от возраста и пола обследуемых [179]. Кальций в крови присутствует в виде трех фракций: кальций, связанный с белком (40%); свободный (ранее называвшийся ионизированным) кальций (48%); и кальций, образующий комплексы с различными анионами, такими, как фосфат, лактат, цитрат и бикарбонат (12%). Свободный кальций в большинстве клиник можно измерить при помощи ионоселективных электродов, его концентрация у взрослых составляет 4,65–5,28 мг/дл (1,16–1,32 ммоль/л) [177, 178]. Свободный кальций следует определять в случаях, когда ожидаемые отклонения незначительны или полученные результаты измерения общего кальция неадекватны. Обычно воспроизводимость измерений свободного кальция хуже по сравнению с общим кальцием; методика более дорогостоящая и отнимает больше времени, чем метод измерения общего кальция. В связи с этим, а также и потому, что определение свободного кальция не является рутинным, настоящая рекомендация будет основываться на данных измерения общего кальция в крови, который реально отражает измеренные уровни свободного кальция при нормальном содержании белка в плазме. При низкой концентрации альбумина в плазме следует проводить коррекцию измеренных уровней сывороточного кальция. Разработано несколько формул для коррекции общего кальция в зависимости от уровня альбумина и для расчета уровня свободного кальция как у здоровых субъектов, так и у больных с ХЗП, но их применение связано с различными ограничениями (см. рекомендацию 6, «Обоснование»). Кроме того, снижение pH крови на 0,1 единицы приводит к повышению концентрации ионизированного кальция приблизительно на 0,1 мэкв/л, так как ион водорода вытесняет кальций из соединения с альбумином; алкалоз, напротив, снижает концентрацию свободного кальция, способствуя связыванию кальция с альбумином [179].

Таблица 23. Адекватные и верхние уровни потребления кальция для здоровых людей в зависимости от возраста

Группа	Возраст (годы)	Адекватное потребление (мг/день)	Верхний уровень потребления (мг/день)
Дети	4–8	800	2500
Мальчики и девочки	9–19	1300	2500
Мужчины и женщины	19–50	1000	2500
Мужчины и женщины	50–70 и более	1200	2500

Примечание. Данные получены из Института медицины [180].

Невозможно произвести непосредственные биохимические измерения, которые бы отражали нутриционный статус кальция у здоровых лиц и у больных с почечными заболеваниями. Важнейшим непрямым методом оценки адекватности содержания кальция в организме является состояние скелета, оцениваемое по риску переломов, измерениям костной массы и желаемой скорости накопления кальция в костной ткани. Основываясь на этих суррогатных маркерах, Комитет эталонного пищевого рациона (Dietary Reference Intake – DRI) [180] рекомендовал термин «адекватное потребление» кальция. Оно представляет приблизительное соответствие тому потреблению кальция, которое, по мнению Комитета DRI, является достаточным для поддержания нутриционного статуса кальция и основано на наблюдаемом или экспериментально оцененном среднем потреблении кальция в группах здоровых лиц. Рекомендуемый пищевой рацион (recommended dietary allowance – RDA) – термин, используемый для характеристики среднего ежедневного потребления пищи, которое является достаточным для удовлетворения пищевых потребностей 97–98% всех здоровых лиц в той или иной возрастной и половой группе, – не установлен. В то же время известен приемлемый верхний уровень потребления кальция, он представляет собой максимальное потребление кальция, которое не вызывает риска неблагоприятных эффектов у здоровых лиц. Примеры адекватного потребления и верхних уровней потребления кальция в различных возрастных группах у здоровых лиц представлены в табл. 23.

У больных с ХЗП суммарное ежедневное потребление элементарного кальция не должно превышать

Таблица 24. Содержание кальция в общедоступных кальцийсодержащих ФСП

Препарат	Торговая марка	Состав препарата	% Ca	Элементарный Ca	Количество таблеток, эквивалентное приблизительно 1500 мг элементарного кальция
Кальция ацетат	Phoslo™	667 мг	25%	167 мг	9
Кальция карбонат	Chooz™ (Gum)	500 мг	40%	200 мг	7,5
	TUMS™				
	TUMS EX™	750 мг	40%	300 мг	5
	TUMS Ultra™	1000 мг	40%	400 мг	3,75
	LiquiCal	1200 мг	40%	480 мг	3
	CalciChew™	1250 мг	40%	500 мг	3
	CalciMix™				
	Oscal 500™				
	TUMS 500™				
	Caltrate 600™	1500 мг	40%	600 мг	2,5
	NephroCalci™				
Кальция цитрат	CitraCal™				Не рекомендуется
Кальция ацетат/ магния карбонат	MagneBind™	200 $MgCO_3$		(Mg = 57 мг)	
	200	450 Ca acetate		113 мг	13
	MagneBind™	300 $MgCO_3$		(Mg = 85 мг)	
		300 Ca acetate		76 мг	20

Примечание. Информация производителей, Интернет.

2000 мг в сутки. В табл. 24 показано содержание кальция в различных коммерчески доступных ФСП на основе кальция.

Адекватное потребление кальция с пищей у больных с различными стадиями ХЗП поддается оценке хуже, чем у здоровых лиц, так как необходимо принимать во внимание встречающиеся при ХЗП изменения метаболизма кальция, фосфора, витамина D, ПТГ и костной ткани. Идеальное потребление кальция с пищей должно обеспечивать его количество, достаточное для поддержания баланса настолько близко балансу в здоровой популяции соответствующего пола и возраста, насколько это возможно. Баланс кальция (потребление минус все потери в сумме) в здоровой популяции обычно является положительным у подростков (+200–300 мг/день), слегка положительным в возрасте 19–30 лет (10–50 мг/день), нейтральным – в зрелом возрасте и становится отрицательным в преклонном возрасте [180]. Вопрос, оптимален ли отрицательный баланс кальция для здоровых пожилых лиц, остается открытым.

Кроме того, у больных с ХЗП всасывание кальция в двенадцатиперстной и тощей кишке нарушено [103], так как этот процесс является витамин D-зависимым [181], а у больных с ХЗП содержание $1,25(OH)_2D_3$ в крови снижено [182]. Тем не менее при увеличении потребления кальция пассивная градиент-зависимая кишечная абсорбция кальция может усиливаться [181].

Больные с ХЗП, получающие метаболиты витамина D или препараты кальция, более склонны к развитию гиперкальциемии. Это осложнение встречается чаще у лиц с низкообменным заболеванием скелета. Клиническая картина гиперкальциемии варьирует от умеренных бессимптомных биохимических изменений, выявляемых при рутинном скрининге, до опасных для жизни критических состояний [183, 184].

Гиперкальциемия, гиперфосфатемия или их сочетание могут приводить к повышению фосфорно-кальциевого произведения крови. Обычно у больных с ХЗП уровень фосфора сыворотки увеличивается более значительно (от 3,5 мг/дл [1,13 ммоль/л] до 7 мг/дл [2,26 ммоль/л], т. е. в 2 раза), чем уровень кальция (от 9,5 мг/дл [2,37 ммоль/л] до 11 мг/дл [2,74 ммоль/л], т. е. в 1,2 раза). Поэтому относительное значение уровня фосфора для роста Ca-P-произведения, выражаемого в $мг^2/дл^2$, превышает значение уровня кальция. Тем не менее и концентрация кальция в сыворотке может иметь решающее значение при очень высоких уровнях сывороточного фосфора [185], что наблюдается у больных с 5-й стадией ХЗП.

При высоком Ca-P-произведении в крови именно этот фактор, скорее всего, является причиной кальцификации мягких тканей, хотя в ее генезе могут участвовать и многие другие факторы (табл. 6).

ОБОСНОВАНИЕ

У больных с ХЗП необходимо поддерживать нормальный уровень корректированного общего кальция, поскольку хроническая гипокальциемия вызывает вторичный гиперпаратиреоз, оказывает неблагоприятное воздействие на минерализацию кости и может вести к росту смертности. Поэтому гипокальциемия требует лечения. Кроме того, адекватное потребление кальция у больных с ХЗП необходимо для предотвращения отрицательного баланса кальция, а поскольку поступление кальция с пищей у больных с ХЗП ограничено, может потребоваться дополнительное назначение кальция. *В то же время следует избегать высокого потребления кальция, так как у больных с ХЗП может быть нарушена способность утилизировать избыток кальция, что может приводить к гиперкальциемии и/или кальцификации мягких тканей.* Действительно, гиперкальциемия часто встречается во время лечения кальцийсодержащими ФСП и/или активными формами витамина D. У больных с ХЗП возможна также спонтанная гиперкальциемия.

Убедительность доказательств

Общепризнано, что для более точной оценки концентрации свободного кальция измеренный уровень общего кальция требует коррекции по содержанию альбумина [179]. Доказательный отчет этих рекомендаций цитирует 2 основных исследования, которые оценивали различные формулы для коррекции общего кальция по уровню альбумина у 82 больных на гемодиализе и 34 больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) [186, 187]. В одном из этих исследований [186] применялись оптимальные статистические методы, а также осуществлялся строгий контроль методов забора и обработки крови. Концентрацию альбумина определяли автоматизированным методом с бромкрезоловым зеленым (bromocresol green – BCG), общий кальций – методом связывания с arenazo III, а ионизированный кальций – с помощью ионоселективных электродов. Уравнение, полученное в этом исследовании, позволяет наиболее точно рассчитать корректированный общий кальций у больных с ХЗП с величиной межгрупповой корреляции 0,84:

Корректированный кальций (мг/дл) =
= Общий кальций (мг/дл) +
+ 0,0704 × [34 – альбумин сыворотки (г/л)].

Использование различных методов измерения альбумина или кальция может давать корреляции, отличные от тех, которые были получены в приведенном исследовании. Для рутинной клинической оценки кальция сыворотки, необходимой для адекватного ведения больных с заболеваниями почек, можно использовать простую формулу, дающую сходные результаты. Она позволяет корректировать концентрацию общего кальция сыворотки в зависимости от изменений концентрации альбумина в плазме [179]:

Корректированный общий кальций (мг/дл) =
= Общий кальций (мг/дл) +
+ 0,8 × [4 – альбумин сыворотки (г/дл)].

У больных с уровнем СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3 ХЗП) обычно, хотя и не всегда, наблюдается значимое снижение содержания общего и свободного кальция в крови [31, 188]. Концентрация кальция в сыворотке продолжает снижаться и далее по мере ухудшения почечной функции. На поздних стадиях ХЗП увеличивается фракция кальция, связанного с анионами [189], за счет чего уровень свободного (ионизированного) кальция снижается, несмотря на то, что содержание общего кальция в сыворотке остается нормальным. С другой стороны, ацидоз может приводить к увеличению концентрации свободного кальция. С началом регулярного гемодиализа уровень общего кальция в сыворотке обычно нормализуется.

Гипокальциемия как фактор риска неблагоприятных исходов, таких, как рост смертности, увеличение частоты образования переломов и заболеваний скелета, ухудшение качества жизни, не являлась предметом изучения клинических исследований. Несколько исследований, опубликованных в начале 1970-х, дали основания предположить, что гипокальциемия может иметь неблагоприятные последствия для больных с ХЗП [104, 105, 108, 190–192]. В одном когортном проспективном исследовании были прослежены 433 больных, начавших лечение диализом (средний срок наблюдения 41 месяц) [193]. У 281 больного уровень общего кальция был <8,8 мг/дл. С поправкой на сопутствующие заболевания, уровень альбумина и гемоглобина было показано, что хроническая гипокальциемия ассоциирована с ростом смертности (P < 0,006). Эта зависимость была одинаковой у больных, леченных гемодиализом и перитонеальным диализом. Ковариантный анализ показал, что гипокальциемия у этих больных ассоциировалась с возникновением ишемической болезни сердца *de novo* и ее обострениями и с застойной сердечной недостаточностью.

Выявлена положительная корреляция между уровнем кальция сыворотки, поверхностью минерализации и поверхностью остеоида [105] и статистически значимая зависимость между концентрацией кальция и процентным соотношением между площадью кортикального слоя и общей площадью пястных костей (по рентгенологическим данным) [108]. Но это не было подтверждено при расчете площади кортикального слоя кости пациентов в процентном соотношении с площадью кортикального слоя кости здоровых лиц [104]. Активность общей щелочной фосфатазы, использованная в качестве маркера тяжести вторичного гиперпаратиреоза у больных с ХЗП, не коррелировала с уровнем кальция сыворотки [104, 105, 108, 190–192]. Несмотря на наличие умеренной, но значимой обратной корреляции между уровнем кальция и ПТГ сыворотки [190, 191], не удалось вычислить относительный риск развития вторичного гиперпаратиреоза для того или иного уровня кальция. В последних исследованиях [45] не удалось выявить зависимости между повышенным уровнем ПТГ сыворотки, наблюдаемым у больных с ХЗП с различной СКФ, и концентрацией кальция сыворотки, которая находилась в пределах нормального диапазона независимо от стадии заболевания почек.

В совокупности данные доказательного отчета, имеющие отношение к данной рекомендации, указывают на то, что гипокальциемия ведет к повышению риска развития заболеваний скелета и вторичного гиперпаратиреоза и/или риска смертности. Таким образом, для ведения больных с ХЗП важно выявление истинной гипокальциемии и ее адекватное лечение.

Данных, подтверждающих неблагоприятное воздействие кратковременной умеренной гиперкальциемии на заболеваемость у больных с ХЗП нет. В одном из исследований не получено доказательств влияния изолированной гиперкальциемии на увеличение заболеваемости в популяции гемодиализных больных [92]. Гиперкальциемия представляет собой фактор риска для больных с ХЗП, поскольку она ведет к увеличению Ca-P-произведения в крови. Тяжелая гиперкальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями, подлежит соответствующему лечению.

Суммарная абсорбция кальция при хронической почечной недостаточности снижена вследствие уменьшения как потребления кальция, так и всасывания кальция в кишечнике. Фракция кишечной абсорбции кальция снижается уже на ранних стадиях заболеваний почек. Это явление наблюдается в 3-й стадии ХЗП и нарастает по мере прогрессирования ХЗП [103, 194–197]. Начало диализного лечения не приводит к улучшению абсорбции кальция [195–197]. Часто наблюдается значительная вариабельность кишечной абсорбции кальция в группе больных с одинаковой степенью

почечной дисфункции [103, 194–197], в связи с чем популяционные исследования не могут адекватно отражать состояние кишечной абсорбции кальция у отдельных больных.

Потребление кальция с пищей у больных с ХЗП низкое. У взрослых на поздних стадиях ХЗП оно составляет 300–700 мг/день [195, 198]; у больных на гемодиализе – в среднем 549 мг/день [199], что составляет 80% от рекомендованного суточного потребления у детей с СКФ 20–75 мл/мин/1,73 м^2 [200]. Когда потребление кальция с пищей составляет менее 20 мг/кг/день, у больных с ХЗП суммарный баланс кальция, поступающего из кишечника, оказывается отрицательным, нейтральный баланс кальция достигается при потреблении кальция приблизительно в количестве около 30 мг/кг/день [201].

Нет данных о ретенции кальция вследствие длительного увеличения его потребления у больных с ХЗП, сходных с данными, рассчитанными для здоровых подростков, молодых людей и взрослых мужчин, у которых показано, что ретенция кальция достигает плато, несмотря на увеличение потребления кальция с 1000 до 2500 мг/день [181]. Таким образом, мы не располагаем информацией, которая позволила бы установить уровень адекватного потребления кальция у больных с заболеваниями почек. По мнению Рабочей группы, потребление 2,0 г кальция/день с пищей и лекарствами является адекватным для больных с ХЗП.

Хотя эта рекомендация не основана на доказательствах из доказательного отчета, имеются данные различных исследований, определяющих потребность в кальции для различных компонентов баланса кальция (кишечная абсорбция и секреция кальция) и потерь кальция (с мочой, калом и потом) у больных с ХЗП (табл. 25). Эти данные показывают, что ежедневная потребность в кальции в 3-й стадии ХЗП составляет 1,5–2,0 г/день, а в 4-й и 5-й стадиях ХЗП (больные не на диализе) – 1,5–1,8 г/день. Рекомендуемое Рабочей группой общее ежедневное потребление кальция 2,0 г/день согласуется с этими данными.

Кроме того, дополнительное назначение кальция в дозе 3,0 г/день, помимо 400–500 мг пищевого кальция, приводило к гиперкальциемии у 36% диализных больных [203]. Другие исследования выявили меньшую, но все же значимую частоту гиперкальциемии при высоком потреблении кальция [141, 204]. Из этого следует, что имеется предельно допустимый уровень потребления кальция для больных с ХЗП, и поэтому необходимо избегать высокого (>2,0 г/день) ежедневного потребления кальция.

В 4 исследованиях отчасти затронута проблема эффективности различных солей кальция, используемых в качестве добавок [41, 173, 205, 206]. Только в одном из этих исследований [206] непосредственно проведено сравнение эффективности 2 различных солей кальция (карбонат кальция и цитрат кальция). Однако в этом исследовании больных наблюдали лишь в течение 3 часов после приема препаратов кальция, и поэтому результаты отражают только краткосрочное воздействие. В 3 других исследованиях сравнивали применение карбоната кальция с плацебо или с контрольной группой, не получавшей кальциевых добавок. Из-за

Таблица 25. Факторный анализ для определения потребности в кальции у взрослых в возрасте 19–30 лет

	Клиренс креатинина 20–40 мл/мин/1,73 м^2 (0,33–0,67 мл/с/1,73 м^2)		Клиренс креатинина <20 мл/мин/1,73 м^2 (<0,33 мл/с/1,73 м^2)	
Фактор	Женщины (мг/день)	Мужчины (мг/день)	Женщины (мг/день)	Мужчины (мг/день)
Пиковый прирост кальция	10[a]	50[a]	10[a]	50[a]
Потери с мочой	89[b]	89[b]	59[b]	59[b]
Эндогенный фекальный кальций	132[a]	156[a]	132[a]	156[a]
Потери с потом	63[a]	63[a]	63[a]	63[a]
Общий кальций	294	358	264	328
Абсорбция, %	18[c]	18[c]	18[c]	18[c]
Корректировка на абсорбцию	1633	1988	1466	1822

[a] Данные ссылки [180].
[b] Данные ссылки [202].
[c] Данные ссылки [195].

различий в условиях проведения исследований и в составе популяции больных, а также поскольку эти исследования напрямую не отвечают на интересующий нас вопрос, они оказались не пригодны для проведения метаанализа. Поэтому рекомендация по применению карбоната кальция в качестве добавки основана на мнении Рабочей группы.

Точно так же 4 исследования, процитированные выше, не содержат информации об эффективности различных режимов приема солей кальция: до, во время или после приема пищи. Более того, эти данные не помогли в решении вопроса о кратности приема солей кальция: вся суточная доза в один прием или разделенная на несколько приемов.

В доступной литературе нет ответа на вопрос, когда следует начинать восполнение кальция у больных с ХЗП. Конечно, при наличии явной гипокальциемии показано восполнение кальция. Однако для клинициста определение сроков начала терапии кальцием у больных с ХЗП основано на рассмотрении и многих других аспектов и биологических параметров. Тем не менее, по всей видимости, у больных с ХЗП кальцийсодержащие препараты следует назначать, когда начинает повышаться уровень ПТГ в сыворотке, т. е. при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3 ХЗП).

В случайной выборке из популяции, состоящей из 2669 больных, леченных гемодиализом не менее чем в течение 1 года в период между 1990 и 1993 гг. в США, наблюдалась зависимость между Ca-P-произведением и риском смерти [92]. Больные с Ca-P-произведением выше 72 (20% всех больных) имели на 34% более высокий относительный риск смерти по сравнению с больными, у которых Ca-P-произведение находилось в диапазоне 42–52 [92]. Повышение риска смерти было пропорционально повышению Ca-P-произведения; так, при увеличении Ca-P-произведения на каждые 10 единиц отмечалось увеличение относительного риска смерти на 11%.

Доказательный отчет цитирует 4 исследования, касающиеся Ca-P-произведения как фактора риска кальцификации мягких тканей. В одном проспективном, неконтролируемом исследовании, включавшем 137 больных, показано, что у 35 больных в возрасте 55–64 лет с плохо контролируемыми показателями Ca-P-произведения (выше 60) индекс кальцификации аорты был увеличен (ИКА = 26,1) по сравнению с 20 больными того же возраста с хорошо контролируемым Ca-P-произведением (<60; ИКА = 17,7) [86]. Другое проспективное, контролируемое исследование, используя ступенчатый дискриминантный анализ, показало значимо более высокий риск кальцификации митрального клапана у гемодиализных больных с Ca-P-произведением 63 ± 13 по сравнению с больными с Ca-P-произведением 56 ± 13 [207]. Еще одно исследование показало, что у молодых пациентов на гемодиализе, которые имели Ca-P-произведение 65 ± 10,6, кальцификация коронарных артерий была значимо выше, чем у больных с Ca-P-произведением 56 ± 12,7 [87]. Ретроспективное, контролируемое исследование у больных на ПАПД не показало значимых различий в уровнях Ca-P-произведения у 17 больных с кальцификацией митральных клапанов по сравнению с 118 больными без этой патологии [208]. *Несмотря на то что эти исследования не были контролированными по другим потенциально влияющим на результаты переменным и их оценка затруднена в связи с возможными погрешностями отбора, вероятно, можно заключить, что высокие уровни Ca-P-произведения могут обуславливать риск сосудистой кальцификации.*

В последние 40 лет широко обсуждался уровень Ca-P-произведения у больных с ХЗП, при котором риск кальцификации очень низкий или отсутствует, но четких доступных доказательств для ответа на этот вопрос не получено. Как обсуждалось выше, Ca-P-произведение является наиболее вероятным фактором риска кальцификации. Теоретически, увеличение риска кальцификации связано с увеличением Ca-P-произведения; однако доказательства этой взаимосвязи скудные и будут представлены ниже.

В пяти исследованиях [207–211] изучены показатели Ca-P-произведения как фактора риска внескелетной кальцификации. Ни одно из исследований не изучало риск кальцификации в будущем. Все исследования были перекрестными. Три были ретроспективными [208, 210, 211] и 2 – проспективными [207, 209]. Для выявления кальцификации использовали различные методы (рентгенография, сцинтиграфия, КТ, эхокардиография) и исследовались различные органы (например, мягкие ткани, митральный и аортальный клапаны, аорта, легкие). Только в двух исследованиях [208, 211] предоставлено достаточно информации, чтобы вычислить коэффициент риска для Ca-P-произведения, индуцирующего кальцификацию мягких тканей. Одно из этих исследований [208] включало 135 преддиализных больных (стадия 5 ХЗП) и 76 больных на ПАПД, а другое [211] – 47 больных, более 2 лет находившихся на ПАПД. Ограниченные данные этих исследований показали, что Ca-P-произведение не может быть использовано в качестве индикатора кальцификации у больных с 5-й стадией ХЗП, поскольку не обнаружено тенденции к повышению риска [208]. Данные, касающиеся больных, леченным ПАПД в течение 2 лет, показали, что риск митральной кальцификации возрастал с увеличением Ca-P-

произведения [211]. Напротив, у больных, леченных ПАПД в течение 1 года, не выявлено зависимости между риском кальцификации и величиной Ca-P-произведения [208]. Доверительные интервалы в этом небольшом исследовании очень широки, что не позволяет сделать четкие заключения. Ни одно из этих исследований не изучало вопрос, может ли Ca-P-произведение быть предиктором будущей кальцификации.

Два исследования «случай—контроль» показали значимые различия в величинах Ca-P-произведения между пациентами с кальцификацией аортального клапана и без нее, с кальцификацией митрального кольца [207, 210] и с нормальным и патологическим висцеральным накоплением ^{99}Tc-PP или ^{99}Tc-MDP [209].

Распространенность висцеральной кальцификации в выборке диализной популяции была высокой, когда среднее Ca-P-произведение превышало 68, и низкой, когда среднее Ca-P-произведение было 51 [209]. Имеются сообщения о частой распространенности висцеральной кальцификации [207] и кальцификации митрального клапана [210], когда Ca-P-произведение превышало 60, и кальцификация была маловероятна, когда среднее Ca-P-произведение было около 50 [209, 210]. Следует отметить, что у значительного числа больных внескелетная кальцификация не развивалась, несмотря на высокое Ca-P-произведение [87, 209, 210].

Таким образом, имеются ограниченные, но убедительные доступные доказательства, что первичный исход (рост смертности) и вторичный исход (внескелетная кальцификация) связаны с Ca-P-произведением. Если величина этого показателя превышает 55, имеется повышенный риск развития кальцификации и, возможно, повышенный риск ухудшения выживаемости больных. Таким образом, целевой уровень Ca-P-произведения должен быть ниже 55.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Нет долговременных эпидемиологических исследований у больных с ХЗП, которые подтверждали бы принятые в настоящее время рекомендации по «нормальному» диапазону кальция крови для популяции больных с ХЗП, количеству назначаемого кальция, времени начала дополнительной терапии препаратами кальция или разновидности рекомендуемых для использования солей кальция.

Доказательство того, что гипокальциемия является фактором риска неблагоприятных последствий, таких, как рост смертности, рост частоты переломов и заболеваний скелета и ухудшение качества жизни, не являлось целью долговременных исследований больных с ХЗП. Исключением является одно исследование, в котором прослежена смертность, ассоциированная с хронической гипокальциемией (сывороточный общий кальций 8,8 мг/дл [2,20 ммоль/л]) в течение 4 лет. Рандомизированные, контролируемые исследования, которые позволили бы доказать, что адекватное потребление кальция или восполнение кальция с помощью добавок улучшит минерализацию кости, качество жизни и уменьшит показатели смертности, отсутствуют.

Хотя увеличенный риск смертности связан с повышенным Ca-P-произведением, данных, касающихся причин смерти, ассоциированных с высоким Ca-P-произведением, нет.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Эта рекомендация подтверждает необходимость использования корректированного общего кальция сыворотки для оценки нарушений параметров кальция, фосфора, ПТГ и состояния костной ткани у больных с ХЗП. Следует признать ограниченность доступных данных в отношении адекватного потребления кальция для больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП и особенно для больных с 5-й стадией ХЗП. Для предотвращения чрезмерного поступления кальция в организм больных с ХЗП при поддержании адекватного потребления кальция необходима большая клиническая работа, и для достижения этой цели требуются значительные усилия. Для успешного выполнения этой рекомендации необходимы большие затраты времени со стороны врача-диетолога, необходимые для ведения и обучения больных.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы дальнейшие исследования для определения соответствующих референсных значений кальция сыворотки в зависимости от возраста, пола и расы больных с ХЗП и больных на диализе. Также необходимы исследования для определения адекватного потребления кальция, сроков начала терапии препаратами кальция и видов используемых препаратов кальция. Кроме того, необходимы исследования для дальнейшего понимания зависимости между Ca-P-произведением и заболеваемостью и смертностью.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВЫРАЖЕННОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ С ХЗП (АЛГОРИТМ 1)

У больных с ХЗП (стадии 3 и 4):

7.1. Если интактный ПТГ плазмы выше целевого диапазона для данной стадии ХЗП (табл. 15, рекомендация 1), при первом же определении следует измерить сывороточный 25-гидроксивитамин D. Если он нормальный, нужно повторять анализы ежегодно (ДОКАЗАНО).

7.2. Если сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D <30 нг/мл, следует начинать терапию витамином D_2 (эргокальциферол) (табл. 26) (МНЕНИЕ).

7.3. Вслед за началом терапии витамином D:

7.3a. Терапию эргокальциферолом следует сопровождать определением уровней сывороточного кальция и фосфора (алгоритм 1).

7.3b. Сывороточные уровни скорректированного общего кальция и фосфора следует измерять, по крайней мере, каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

7.3c. Если сывороточные уровни скорректированного общего кальция превышают 10,2 мг/дл (2,54 ммоль/л), терапию эргокальциферолом и все виды терапии витамином D прекращают (МНЕНИЕ).

7.3d. Если сывороточный фосфор превышает 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), присоединяют фосфат-связывающие препараты или увеличивают их дозу (см. рекомендации 4 и 5). Если гиперфосфатемия сохраняется, терапию витамином D прекращают (МНЕНИЕ).

7.3e. Как только происходит насыщение витамином D, следует перейти на постоянную терапию поливитаминами, содержащими витамин D. Необходимо ежегодно оценивать сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D и скорректированный уровень общего кальция и фосфора каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

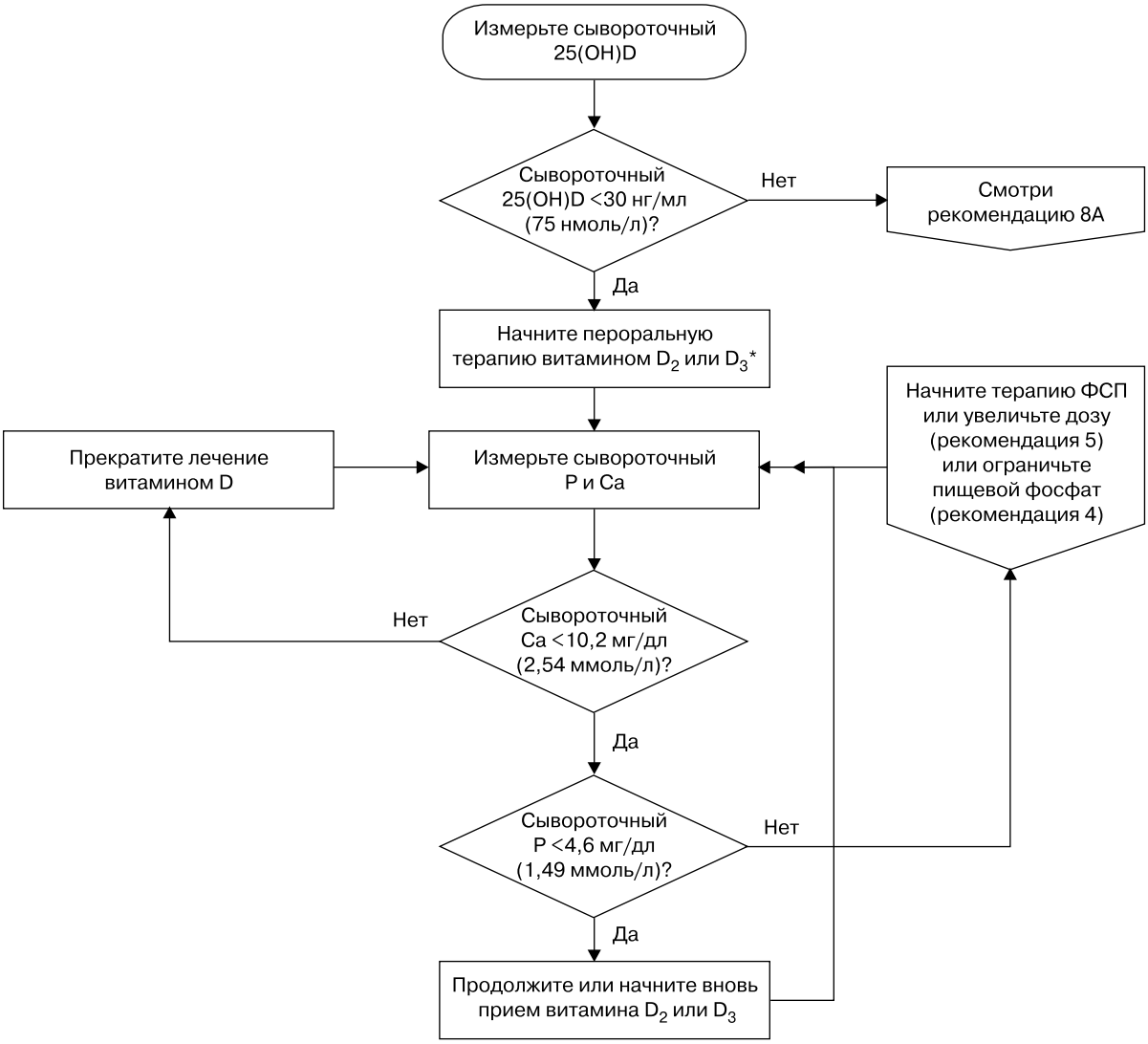
У больных с ХЗП с почечной недостаточностью (стадия 5):

7.4. Следует обеспечить терапию активными стеролами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол или доксеркальциферол), если плазменные уровни интактного ПТГ >300 пг/мл (300 нг/л) (МНЕНИЕ). См. рекомендацию 8B.

Таблица 26. Рекомендуемая терапия при различной степени недостаточности витамина D у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП

Сывороточный 25(OH)D (нг/мл) [нмоль/л]	Определение	Доза эргокальциферола (витамин D_2)	Длительность (месяцы)	Комментарии
<5 [12]	Выраженный дефицит витамина D	50 000 МЕ/нед. перорально × 12 нед.; затем ежемесячно	6 мес.	Измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
		500 000 МЕ в виде одной в/м дозы		Измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
5–15 [12–37]	Легкий дефицит витамина D	50 000 МЕ/нед. × 4 нед., затем 50 000 МЕ/мес.	6 мес.	Обеспечить четкое соблюдение предписаний больными; измерять уровни 25(OH)D через 6 мес.
16–30 [40–75]	Недостаточность витамина D	50 000 МЕ/мес. перорально	6 мес.	

У больных с ХЗП с сывороточным Р <4,6 мг/дл (1,99 ммоль/л), сывороточным Са <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и сывороточным ПТГ на верхнем уровне целевого диапазона стадии ХЗП (стадия 3: 35–70 пг/мл [3,85–7,7 пмоль/л]; стадия 4: 70–110 пг/мл [7,7–12,1 пмоль/л])



* Витамин D_2 (эргокальциферол) может быть безопаснее, чем D_3 (холекальциферол). Когда уровень 25(OH)D <15 нг/мл (37 нмоль/л), эффективны 50 000 МЕ/нед. × 4 нед. с последующим переходом на 50 000 МЕ/мес. × 4 мес. При уровнях 25(OH)D = 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) рекомендуется назначать 50 000 МЕ ежемесячно в течение 6 мес.

Алгоритм 1. Терапия витамином D при ХЗП (стадии 3 и 4)

ВВЕДЕНИЕ

Сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D (а *не* уровни 1,25-дигидроксивитамина D) являются мерой запасов витамина D в организме. У *здоровых* лиц старше 60 лет уровни 25-гидроксивитамина D ниже «нормального» предела 15 нг/мл и ниже нормальных уровней 16–32 нг/мл связаны с увеличенными уровнями ПТГ, сниженной минеральной плотностью кости (МПК) и увеличенной частотой переломов бедра. Такой уровень 25(OH)D часто встречается у больных с ХЗП и СКФ 20–60 мл/мин/1,73 м^2 и у больных с ХЗП на поддерживающем диализе. Профилактика и лечение недостаточности витамина D у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП, несомненно, в наибольшей

степени уменьшают частоту и тяжесть вторичного гиперпаратиреоза. Эффективность пищевого «возмещения» витамина D (эргокальциферол или холекальциферол) у больных с более поздними стадиями ХЗП (стадия 5) и у диализных больных не установлена, поскольку способность генерировать адекватные уровни $1,25(OH)_2D_3$ заметно уменьшена или невозможна.

ОБОСНОВАНИЕ

Снижение сывороточного 25-гидроксивитамина D, субстрата для почечной генерации кальцитриола [$1,25(OH)_2D_3$], приводит к вторичному гиперпаратиреозу (ГПТ) у лиц с нормальной почечной функцией [212–214] и может ухудшить течение ГПТ у больных с ХЗП и сниженной почечной функцией [215, 216]. Тяжелый дефицит витамина D с остеомаляцией и гипокальциемией втречается нечасто, если уровни 25-гидроксивитамина D <5 нг/мл (12 нмоль/л); несмотря на это, уровни ниже 30 нг/мл являются признаками «недостаточности» витамина D [217], проявляющейся значительными повышениями сывороточных уровней интактного ПТГ [217, 218]. «Нормальные» лица с уровнями 25-гидроксивитамина D ниже «нормальных» 16–32 нг/мл (40–80 нмоль/л) имеют более низкую минеральную плотность кости [214]; также больные с переломами бедра имеют более низкие уровни 25(OH)D, чем аналогичные по возрасту больные без переломов бедра [219]. Единственное реальное несоответствие – верхний диапазон уровней 25(OH)D, при котором не встречается значительного количества больных с вторичным гиперпаратиреозом [217], указывает на то, что 25(OH)D следует поддерживать на более высоких уровнях.

Исследования уровней 25-гидроксивитамина D у больных с ХЗП и различной степенью снижения почечной функции проанализированы в 4 сообщениях [45, 63, 65, 220]. Среди 63 ненефротических больных с ХЗП медианы уровней 25(OH)D при СКФ = 60–90, 40–60 и 20–40 мл/мин/1,73 м^2 были 12, 19 и 18 нг/мл (30, 47 и 45 нмоль/л) соответственно [45]. Очевидно, что высокий процент этих больных имели уровни ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) и у многих они были ниже 16 нг/мл (40 нмоль/л). В сообщении, включавшем 76 больных с ХЗП, 37 имели ХЗП вследствие диабета и 39 – по другим причинам [63]. Уровень 25(OH)D составил в среднем 22,3 ± 9,4 нг/мл (56 ± 23 нмоль/л) у больных без сахарного диабета и 11,4 ± 5,6 нг/мл (28 ± 14 нмоль/л) – у больных с сахарным диабетом; у диабетиков уровни сывороточного альбумина были ниже, а 76% из них имели концентрации белка в моче выше 300 мг/дл по сравнению с 23% недиабетиков [63]. Среди всей группы больных с СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м^2 47% имели уровни 25(OH)D ниже 16 нг/мл (40 нмоль/л) и 76% – ниже 26 нг/мл (65 нмоль/л). В этих 2 исследованиях [45, 63] сывороточные уровни $1,25(OH)_2D_3$ коррелировали с уровнями 25(OH)D (r = 0,51 [45] и r = 0,47 [63]; $P <$ 0,001). В третьем исследовании 19 больных с ХЗП с СКФ 20–90 мл/мин/1,73 м^2 79% имели уровни 25(OH)D ниже 26 нг/мл (65 нмоль/л) и 18% – ниже 16 пг/мл (0,4 нмоль/л). В американском исследовании, которое включало 9 больных с ХЗП с СКФ 12–60 мл/мин/1,73 м^2, уровни 25(OH)D составили в среднем 20 ± 6 нг/мл (50 ± 15 нмоль/л), показав, что значения были ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) у большинства больных. Результаты исследований 2 крупных групп продемонстрировали, что уровни $1,25(OH)_2D_3$ коррелировали с уровнями 25(OH)D [45, 63], что отличается от наблюдений по нормальной популяции, где уровни $1,25(OH)_2D_3$ не зависели от уровней 25(OH)D даже у больных с дефицитом витамина D [221]. Нормальная, высокоэффективная продукция $1,25(OH)_2D$ почками, когда запасы 25(OH)D заметно уменьшены, изменяется при ХЗП, и данные показывают, что уровни $1,25(OH)_2D_3$ могут больше зависеть от доступности 25(OH)D у больных с ХЗП со сниженной почечной функцией.

Больные с ХЗП или диализно-зависимые больные намного более склонны иметь низкие уровни 25(OH)D по сравнению с лицами без заболеваний почек по нескольким причинам:

(1) Большинство больных малоподвижны и редко выходят на солнечный свет.

(2) Прием пищевых продуктов, которые являются естественными источниками витамина D (рыба, сливки, молоко и масло), вероятно, ниже, чем в нормальной популяции.

(3) Уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D может быть снижен у больных с ХЗП, потому что эндогенный синтез витамина D_3 в коже после идентичной экспозиции к солнечному свету уменьшен у лиц со сниженной СКФ [222], у лиц старше 60 лет [223] и у лиц с увеличенным содержанием меланина в коже [224].

Прием пищи с низким содержанием кальция ведет к большей конверсии 25-гидроксивитамина D в кальцитриол и диктует необходимость большего потребления и/или продукции витамина D [225], потребление же кальция с пищей часто снижено у больных с ХЗП [195]. К тому же увеличивается потребность в витамине D у больных с ХЗП и протеинурией нефротического типа из-за высоких потерь 25-гидроксивитамина D и витамин D-связывающего белка (vitamin D-binding protein – DPB) с мочой [220,

226]. В демографическом исследовании больных, госпитализированных в Новой Англии (диализные больные исключены из анализа), обнаружено, что заболевания почек являются главным фактором риска низких плазменных уровней 25-гидроксивитамина D [218].

В таких странах, как США, где во многие пищевые продукты добавляют витамин D, и Япония и Скандинавия, где высоко потребление рыбы, частота недостаточности витамина D ниже, чем в европейских странах, расположенных на тех же широтах, но где меньше потребляется рыбы и недоступны обогащенные витамином D пищевые продукты [217]. Тем не менее 14–42% несомненно здоровых американцев старше 60 лет имели плазменные уровни 25(OH)D ниже 24 или 25 нг/мл (60 или 62 нмоль/л) [227, 228].

У больных с почечной недостаточностью (стадия 5) и на диализе может быть уменьшена потребность в витамине D в связи с уменьшением или отсутствием выработки кальцитриола почками. Однако данные показывают, что уровни 25(OH)D ниже 15 нг/мл (37 нмоль/л) связаны с большей тяжестью вторичного гиперпаратиреоза даже у больных с ХЗП на диализе [229]. Тем не менее величина дополнительного эргокальциферола для этих больных не определена; хотя у диализно-зависимых, включая реноприв ные состояния, высокие дозы эргокальциферола или 25-гидроксивитамина D могут повысить сывороточные уровни кальцитриола [230–232].

У больных с ХЗП и СКФ 20–60 мл/мин/1,73 м^2 пищевой дефицит и недостаточность витамина D могут оба предотвращаться при помощи витамина D_2 (эргокальциферол) или витамина D_3 (холекальциферол). Если имеются доказательства *истинного* дефицита витамина D, он должен лечиться, и лучшее доступное лечение – витамин D_2 в более высоких дозах, чем при недостаточности витамина D. Для профилактики дефицита витамина D рекомендуемый суточный рацион для витамина D у лиц старше 60 лет – 800 МЕ, а для молодых лиц – 400 МЕ.

Существуют проблемы с доступными формами дозирования. В США единственные доступные формы – 400 МЕ (без рецепта) и капсулы, содержащие 50 000 МЕ, отпускаемые по рецепту. У нормальных лиц рекомендуемый верхний предел витамина D – 2000 МЕ/день согласно рекомендациям Комиссии по продовольствию и питанию Национального совета исследований Национальной академии наук [233, 234]. Этих доз можно достичь, давая 1 капсулу (50 000 МЕ) один раз в месяц [235, 236]. Эргокальциферол в дозе 10 000 МЕ давали ежедневно пациентам во Франции на поздних стадиях ХЗП более 1 года, перегрузка витамином или нефротоксичность в этом исследовании не доказаны [237, 238]. Более надежным стеролом витамина D может быть эргокальциферол, а не холекальциферол [239, 240], хотя контролируемых сравнительных исследований холекальциферола и эргокальциферола у людей и не производилось, в доступных коммерческих препаратах используется эргокальциферол (Calciferol™ или Drisdol™). Кальцитриол или другие 1α-гидроксилированные стеролы витамина D *нельзя* использовать для лечения дефицита витамина D. Когда обнаружено доказательство *выраженного дефицита витамина D*, с уровнями 25(OH)D <5 нг/мл (12 нмоль/л), могут развиваться рахит или остеомаляция; назначается лечение эргокальциферолом в дозе 50 000 МЕ еженедельно в течение 12 недель с переходом на ежемесячный прием (см. табл. 26) [236].

Убедительность доказательств

Есть веское доказательство, что недостаточность витамина D, определяемая при уровнях 25-гидроксивитамина D ниже 27–32 нг/мл (67–80 нмоль/л), широко распространена у лиц старше 60 лет в США [227, 228] и во многих странах Европы [241]. Клиническое значение таких низких уровней основывается на обнаружении (1) повышенных сывороточных уровней интактного ПТГ как доказательстве вторичного гиперпаратиреоза; и (2) сниженной МПК [214] и высокой частоте переломов бедра по сравнению с аналогичными по возрасту контрольными лицами [242]. Клиническое значение этого также продемонстрировано данными, показавшими, что восполнение витамина D в дозе 800 МЕ/день, наряду с умеренным потреблением кальция с пищей, уменьшает частоту переломов бедра на 43%, в двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании [241, 243]. Имеются публикации, что у больных с ХЗП могут быть неблагоприятные клинические последствия субоптимальных сывороточных уровней 25(OH)D, включая данные, что уровни 25-гидроксивитамина D ниже 15 нг/мл представляют собой главный фактор риска тяжелого вторичного гиперпаратиреоза (с рентгенографическими отклонениями) у больных с ХЗП на диализе [229], хотя обеспеченная диализная доза у больных в этом исследовании была субоптимальной. Реальная распространенность субоптимальных уровней 25(OH)D у больных с ХЗП с СКФ 20–60 мл/мин/1,73 м^2 была выявлена при каждом исследовании таких больных, но количество изученных пациентов недостаточно. Что касается безопасности высоких доз эргокальциферола (до 10 000 МЕ/день), исследования показывают [237, 238], что безопасной была рекомендованная доза, составляющая 1000–2000 МЕ/день.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Нет доказательств, что у больных с СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 и у диализных больных умеренное восполнение эргокальциферолом с целью повышения сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D до 30–60 пг/мл (8,25–16,5 пмоль/л) увеличит плазменные уровни 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) или снизит повышенные сывороточные уровни интактного ПТГ. У больных с ХЗП с более высокой СКФ имеется высокая вероятность пользы такого лечения, хотя данные в поддержку этой идеи отсутствуют. Одно исследование продемонстрировало, что сывороточные уровни 1,25(OH)$_2$D увеличивались у больных с ХЗП и умеренной почечной недостаточностью после назначения низкокальциевой диеты, и показывает, что есть некоторый «резерв» для образования 1,25(OH)$_2$D у таких больных [244].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Лечение имеющихся у больных с ХЗП недостаточности или выраженного дефицита витамина D оправдано, поскольку такая терапия может уменьшить или предотвратить развитие вторичного гиперпаратиреоза в начальных стадиях ХЗП и снизить распространенность переломов бедра у больных в поздних стадиях ХЗП и у находящихся на диализе.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У больных с ХЗП и получающих лечение диализом явно оправданы проспективные, контролируемые клинические исследования с ежедневным назначением эргокальциферола в ежемесячном количестве, эквивалентном 1000–2000 МЕ/день, для оценки влияния на сывороточные уровни интактного ПТГ, сывороточные уровни 1,25(OH)$_2$D и даже МПК. Также обоснованно проведение исследований для оценки мероприятий по минимизации начального вторичного гиперпаратиреоза у больных с 5-й стадией ХЗП, так как у них отмечается повышенная частота переломов [76].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ D БОЛЬНЫХ С ХЗП

Эта рекомендация состоит из 2 частей: рекомендации 8А, в которой речь идет об активной терапии стеролами витамина D в 3-й и 4-й стадиях ХЗП, и рекомендации 8В, которая рассматривает эту терапию в 5-й стадии ХЗП.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8А. ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНЫМ ВИТАМИНОМ D БОЛЬНЫХ С 3-Й И 4-Й СТАДИЯМИ ХЗП (АЛГОРИТМ 2)

8А.1. У больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП пероральная терапия активными стеролами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол или доксеркальциферол) показана, когда сывороточные уровни 25(OH)-витамина D >30 нг/мл (75 нмоль/л) и плазменные уровни интактного ПТГ выше целевого диапазона для конкретной стадии ХЗП (см. табл. 15, рекомендацию 1) (ДОКАЗАНО). Начальные дозы представлены в табл. 27.

8А.1a. Лечение активными стеролами витамина D следует предпринимать только у больных с сывороточными уровнями скорректированного общего кальция <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и сывороточного фосфора <4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

8А.1b. Стеролы витамина D не следует прописывать больным с быстро ухудшающейся почечной функцией или больным, не соблюдающим режим медикаментозного лечения или наблюдения (МНЕНИЕ).

8А.2. Во время терапии стеролами витамина D сывороточные уровни кальция и фосфора должны мониторироваться, по крайней мере, каждый месяц после начала терапии в течение первых 3 месяцев, затем каждые 3 месяца. Плазменные уровни ПТГ должны измеряться, по крайней мере, каждые 3 месяца в течение 6 месяцев, затем каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

8А.3. Регулировать дозы активных стеролов витамина D надлежит следующим образом:

8А.3a. Если плазменные уровни интактного ПТГ падают ниже целевого диапазона для данной стадии ХЗП (табл. 15, рекомендация 1), терапию активным стеролом витамина D приостанавливают до тех пор, пока плазменные уровни интактного ПТГ не поднимутся выше целевого диапазона, затем возобновляют лечение активным стеролом витамина D в дозе, сниженной наполовину. Если используется самая низкая суточная доза активного стерола витамина D, переходят на прием препарата через день (МНЕНИЕ).

8A.3b. Если сывороточные уровни скорректированного общего кальция превышают 9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л), терапию активным стеролом витамина D приостанавливают до возврата сывороточного кальция к значениям <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л), затем возобновляют лечение, используя половину предыдущей дозы. Если используется самая низкая суточная доза активного стерола витамина D, переходят на прием препарата через день (МНЕНИЕ).

8A.3c. Если сывороточные уровни фосфора увеличиваются >4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), терапию активными формами витамина D приостанавливают, начинают лечение фосфатсвязывающими препаратами или увеличивают их дозу, пока уровни сывороточного фосфора не снизятся до <4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л); тогда возобновляют предшествующую дозу активного стерола витамина D (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

У больных с ХЗП с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3) вторичный гиперпаратиреоз с повышенными уровнями ПТГ является обычным осложнением, и у большинства больных при биопсии кости выявляют гиперпаратиреоидную болезнь кости. Назначение малых доз активных стеролов витамина D, кальцитриола и альфакальцидола уменьшает сывороточные уровни интактного ПТГ, улучшает гистологическую картину кости и приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК). При применении низких доз эти эффекты имеют место без доказанного ухудшения почечной функции; однако *тщательный контроль сывороточных уровней кальция, фосфора и интактного ПТГ является неотъемлемым.*

ОБОСНОВАНИЕ

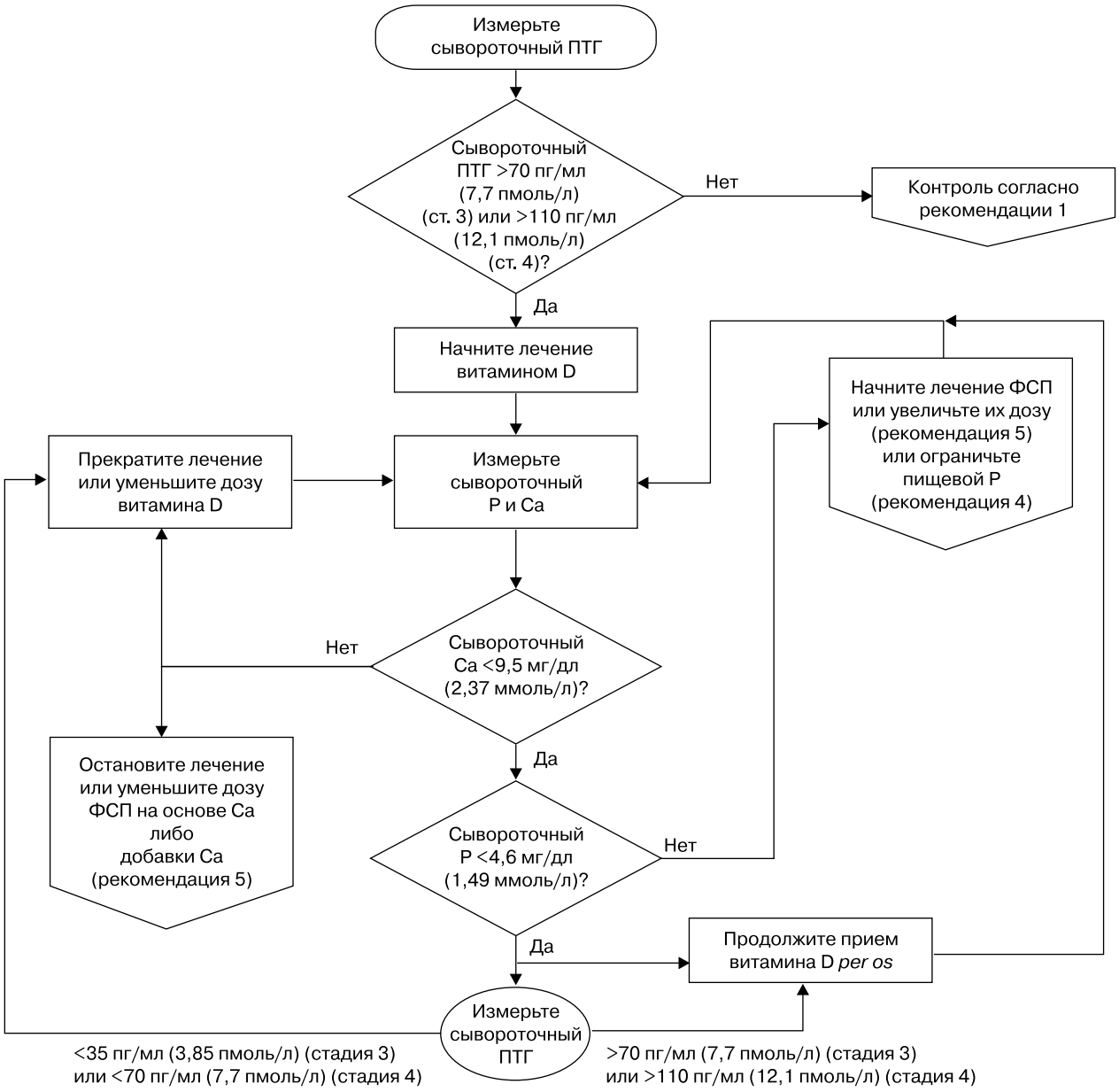
У больных с ХЗП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (стадия 3) развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышенными сывороточными уровнями интактного ПТГ [46, 64, 244, 245]. У таких больных при биопсии кости выявляются гистоморфометрические признаки гиперпаратиреоидной болезни кости, несмотря на скромные повышения интактного ПТГ [19, 246–248]. Плазменные уровни $1,25(OH)_2D_3$ или нормальны, или на нижней границе нормального диапазона [46, 64, 244, 245], несмотря на повышенные уровни интактного ПТГ и сывороточные уровни фосфора, которые часто находятся на нижней границе нормального диапазона [10, 188, 249]. Нормальные уровни $1,25(OH)_2D_3$, вопреки высоким уровням ПТГ, неуместны в этой ситуации и, таким образом, способствуют дефектной супрессии (по механизму обратной связи) $1,25(OH)_2D_3$ синтеза пре-ПТГ в паращитовидных железах и как результат – увеличению секреции ПТГ [250].

В контролируемых исследованиях у больных с 3-й стадией ХЗП назначение перорального кальцитриола в дозе 0,25 мкг/день и иногда до 0,5 мкг/день [246, 251] или альфакальцидола в дозе 0,25–0,5 мкг/день [19] приводило к снижению уровней интактного ПТГ [248, 251], улучшению гистологических симптомов гиперпаратиреоидной болезни кости [246–248, 252] или увеличению минеральной плотности кости [251]. Предварительное сообщение также показывает, что у больных, которым начинали терапию кальцитриолом, когда клиренс креатинина превышал 30 мл/мин/1,73 м^2 (0,50 нмоль/л/мин/1,73 м^2), сохранялась нормальная гистология кости, когда они в конце концов достигали 5-й стадии ХЗП и им выполняли трансплантацию почки, в то время как у больных, начавших лечение в поздней стадии почечной недостаточности, картина нормальной

Таблица 27. Сывороточные уровни ПТГ, кальция и фосфата, требующие начала пероральной терапии стеролами витамина D, и рекомендуемые начальные дозы препаратов у больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП

Плазменный ПТГ, пг/мл [пмоль/л]	Сывороточный Ca, мг/дл [ммоль/л]	Сывороточный P, мг/дл [ммоль/л]	Доза перорального кальцитриола	Доза перорального альфакальцидола	Доза перорального доксеркальциферола
>70 [7,7] (3-я стадия ХЗП) или >110 [12,1] (4-я стадия ХЗП)	<9,5 [2,37]	<4,6 [1,49]	0,25 мкг/день	0,25 мкг/день	2,5 мкг × 3 раза в нед.

У больных с 3-й и 4-й стадиями ХЗП со стабильной почечной функцией, соблюдающих лечебный режим, с уровнями сывороточного фосфора <4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л), кальция <9,5 мг/дл (2,37 ммоль/л) и 25(OH)D ≥30 нг/мл (75 нмоль/л)



Доступные пероральные активные стеролы витамина D включают кальцитриол, альфакальцидол и доксеркальциферол; кальцитриол (США, Канада) и альфакальцидол (Канада и Европа) одобрены для использования в 3-й и 4-й стадиях ХЗП. Начальные дозы должны быть низкими (кальцитриол 0,25 мкг/день или альфакальцидол 0,25 мкг/день). Доза кальцитриола не должна превышать 0,5 мкг/день за исключением случаев, когда скорректированные уровни кальция увеличиваются менее чем на 0,2–0,3 мг/дл

Алгоритм 2. Лечение больных с ХЗП (стадии 3 и 4) активными стеролами витамина D

гистологии кости в стадии терминальной почечной недостаточности обнаруживалась реже [253].

Высказывалась обеспокоенность по поводу безопасности метаболитов витамина D в отношении потенциально неблагоприятного влияния на почечную функцию. При применении кальцитриола в дозах 0,25 мкг/день или меньших и альфакальцидола, дозы которого были обычно ниже 0,5 мкг/день, скорость прогрессирования почечной недостаточности не отличалась от леченных плацебо больных или лиц контрольной группы [19, 246, 248, 252, 254]. У всех больных с ХЗП, получающих терапию витамином D, необходим постоянный контроль уровней кальция в крови, чтобы избежать гиперкальциемии. Снижение клиренса креатинина наблюдалось, когда кальцитриол давали в дозах 0,5 мкг/день или выше [255, 256], хотя неясно, влияла ли эта терапия на реальную СКФ (клиренс инулина) [256, 257]. У больных с ХЗП с сывороточными уровнями фосфора >4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) следует ограничить прием фосфора с пищей и/или назначить фосфат-связывающие препараты с целью привести к норме сывороточный фосфор перед началом лечения активными стеролами витамина D.

Убедительность доказательств

Каждое из плацебоконтролируемых исследований больных с ХЗП с СКФ 20–60 мл/мин/1,73 м^2 [19, 246, 252] и 2 исследования без плацебоконтролируемых групп [247, 248] представили доказательства гиперпаратиреоидной болезни кости в большинстве исходных «контрольных» биопсий. Эти отклонения были также распространены у больных с ХЗП, отобранных *только* на основании их сниженной почечной функции (сниженная СКФ или увеличенные сывороточные уровни креатинина), с неизвестной степенью повышения уровней интактного ПТГ до лечения [19, 246, 251, 252]. В каждом из плацебоконтролируемых исследований не было ни улучшения, ни ухудшения [19, 246, 252] симптомов гиперпаратиреоидной болезни кости у больных, распределенных в группу плацебо. Во время лечения в течение 8, 12 или 24 месяцев отмечено улучшение картины биопсии кости у леченных витамином D больных [19, 246, 247, 252]. Метаанализ этих исследований оказался невозможен, потому что одно из исследований представило свои данные в виде средних ± стандартные отклонения [247], второе – в виде медиан и интервалов разброса [246], а третье – в виде доли больных, у которых отмечено улучшение или ухудшение различных гистологических признаков на биопсии кости [19]. Еще одно исследование было исключено из-за слишком малого количества испытуемых (n < 10) [252].

Безопасность кальцитриола или альфакальцидола при ХЗП с умеренно сниженной почечной функцией остается предметом беспокойства; однако данные плацебоконтролируемых исследований не показывают снижения почечной функции по сравнению с плацебо у больных, использующих относительно низкие дозы препаратов [19, 246, 247, 251, 252]. При развитии гиперкальциемии во время лечения витамином D, особенно в высоких дозах, наблюдалось транзиторное или даже стойкое ухудшение почечной функции [258–260]. Что касается риска развития «адинамической кости», плацебоконтролируемое исследование, которое включало большое количество биопсий кости, не показало какого-либо увеличения частоты «адинамической болезни кости» во время лечения альфакальцидолом [19].

ОГРАНИЧЕНИЯ

Доступные доказательства получены на краткосрочных исследованиях и относительно небольшом количестве больных. Каких-либо данных по влиянию новых аналогов витамина D, применение которых реже вызывает гиперкальциемию, не доступно.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Вероятно, активные стеролы витамина D полезны при лечении вторичного гиперпаратиреоза и высокообменной болезни кости на ранних стадиях ХЗП. Они обеспечивают хороший терапевтический метод профилактики и лечения этих двух осложнений у больных с ХЗП, замедляя прогрессирование этих расстройств и делая последующее лечение менее трудоемким.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы дальнейшие исследования долговременного лечения (24 месяца или более) большого числа пациентов, чтобы убедиться в безопасности терапии стеролами витамина D. *Очень интересными представляются испытания новейших стеролов витамина D, которые реже вызывают гиперкальциемию.* Идеальная цель таких испытаний состоит в уменьшении сывороточных уровней интактного ПТГ при незначительном изменении уровней сывороточного кальция или вообще без таковых. Исследования должны оценить влияние на кость и установить, можно ли достичь оптимизации минерального состава кости или регресса гистологической картины гиперпаратиреоидной болезни кости. Наблюдательные советы по исследованиям могут полагать, что неуместно приостанавливать терапию витамином D

Таблица 28. Рекомендуемые начальные дозы стеролов витамина D в зависимости от сывороточных уровней интактного ПТГ, кальция, фосфора и Ca-P-произведения

Плазменный ПТГ, пг/мл [пмоль/л]	Сывороточный Ca, мг/дл [ммоль/л]	Сывороточный P, мг/дл [ммоль/л]	Ca-P-произведение	Доза перорального кальцитриола на ГД*^	Доза перорального парикальцитола на ГД*	Доза перорального доксеркальциферола на ГД*^
300–600 [33–66]	<9,5 [2,37]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 0,5–1,5 мкг П/о: 0,5–1,5 мкг	2,5–5,0 мкг	П/о: 5 мкг В/в: 2 мкг
600–1000 [66–110]	<9,5 [2,37]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 1,0–3,0 мкг П/о: 1,0–4,0 мкг	6,0–10,0 мкг	П/о: 5–10 мкг В/в: 2–4 мкг
>1000 [110]	<10,0 [2,50]	<5,5 [1,78]	<55	В/в: 3,0–5,0 мкг П/о: 3,0–7,0 мкг	10,0–15,0 мкг	П/о: 10–20 мкг В/в: 4–8 мкг

* Внутривенный. ^ Пероральный.

в плацебоконтролируемых исследованиях. Однако сравнение новейших стеролов витамина D с кальцитриолом, альфакальцидолом или даже эргокальциферолом в дозе 50 000 международных единиц ежемесячно представляется очень интересным. Очевидно, что идеальные целевые сывороточные уровни интактного ПТГ не установлены и оценка биопсии в таких исследованиях с корреляциями между уровнями интактного ПТГ или цельного ПТГ с новыми анализами на ПТГ (см. обсуждение в рекомендациях 1 и 2) и данными анализа скелета была бы идеальна. Также было бы полезным повторно проанализировать данные опубликованных [19, 248] исследований для оценки зависимости между сывороточными уровнями интактного ПТГ и гистологической стадией паратиреоидной болезни кости по отношению к степени ухудшения почечной функции.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8В. ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ D ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ (5-Я СТАДИЯ ХЗП)

8В.1. Больные, получающие лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, с сывороточными уровнями интактного ПТГ >300 пг/мл (33,0 пмоль/л) должны принимать активные стеролы витамина D (типа кальцитриола, альфакальцидола, парикальцитола или доксеркальциферола; см. табл. 28), чтобы уменьшить сывороточные уровни ПТГ до целевого диапазона 150–300 пг/мл (16,5–33,0 пмоль/л) (ДОКАЗАНО).

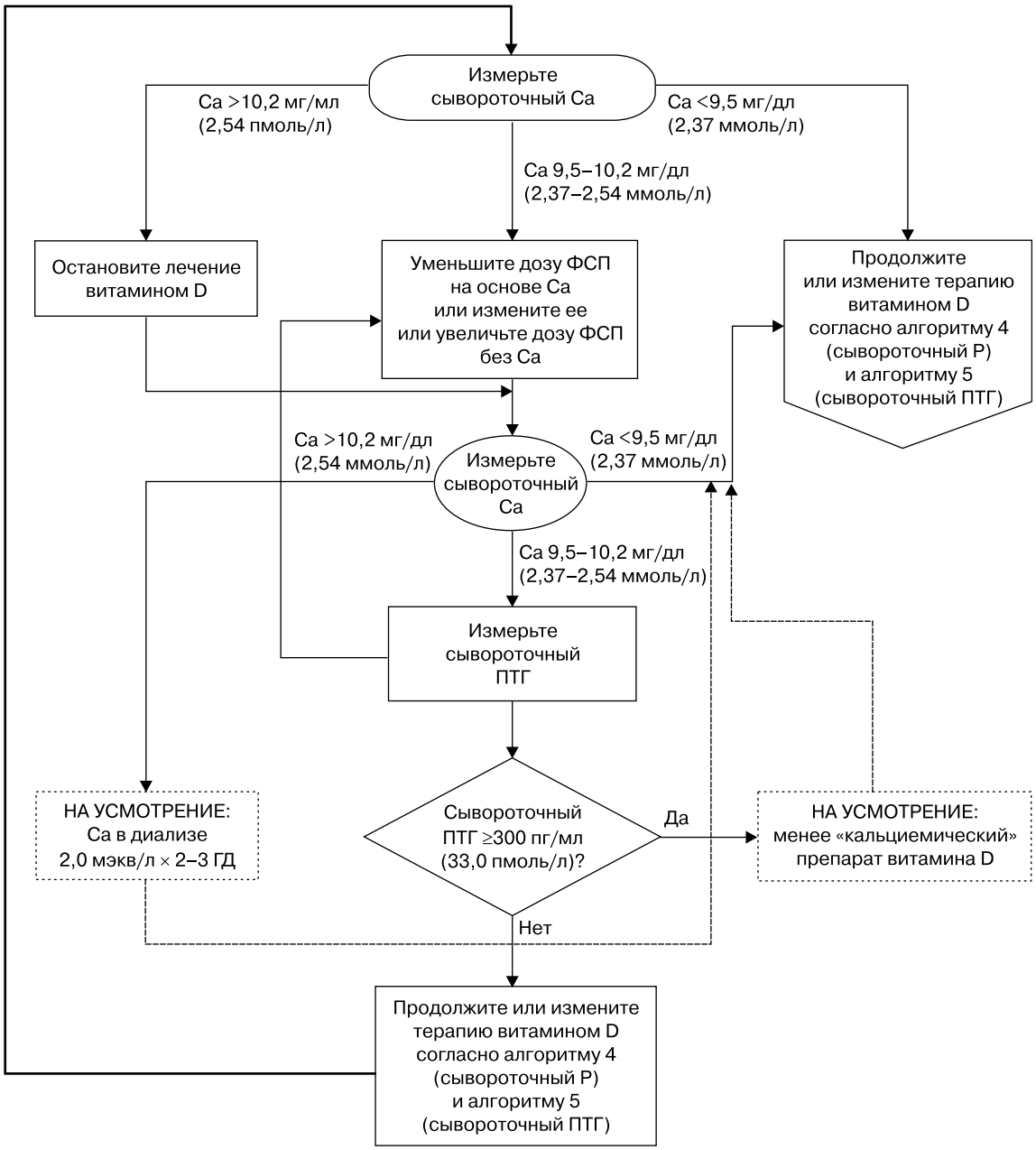
8В.1a. Для понижения сывороточных уровней ПТГ более эффективно периодическое внутривенное введение кальцитриола, чем ежедневный пероральный прием кальцитриола (ДОКАЗАНО).

8В.1b. У больных с уровнями скорректированного сывороточного кальция и/или фосфора выше целевого диапазона (см. рекомендации 3 и 6 соответственно) может быть обоснованным пробное назначение альтернативных аналогов витамина D типа парикальцитола или доксеркальциферола (МНЕНИЕ).

8В.2. Когда начинается терапия стеролами витамина D или увеличивается их доза, сывороточные уровни кальция и фосфора должны мониторироваться, по крайней мере, каждые 2 недели в течение 1 месяца и затем ежемесячно. Плазменный ПТГ должен измеряться ежемесячно не менее 3 месяцев и затем каждые 3 месяца, как только достигнуты целевые уровни ПТГ (МНЕНИЕ).

8В.3. Больным на перитонеальном диализе можно давать перорально кальцитриол (0,5–1,0 мкг) или доксеркальциферол (2,5–5,0 мкг) 2 или 3 раза в неделю. В качестве альтернативы можно назначать более низкие дозы кальцитриола (0,25 мкг) ежедневно (МНЕНИЕ).

8В.4. При лечении больных на гемодиализе или на перитонеальном диализе активными стеролами витамина D терапия должна сопровождаться контролем уровня сывороточного кальция, сывороточного фосфора и плазменного ПТГ. Каждую из этих трех переменных рассматривают отдельно согласно алгоритмам 3, 4 и 5 и в зависимости от показаний этого анализа выполняют коррекцию терапии (МНЕНИЕ).

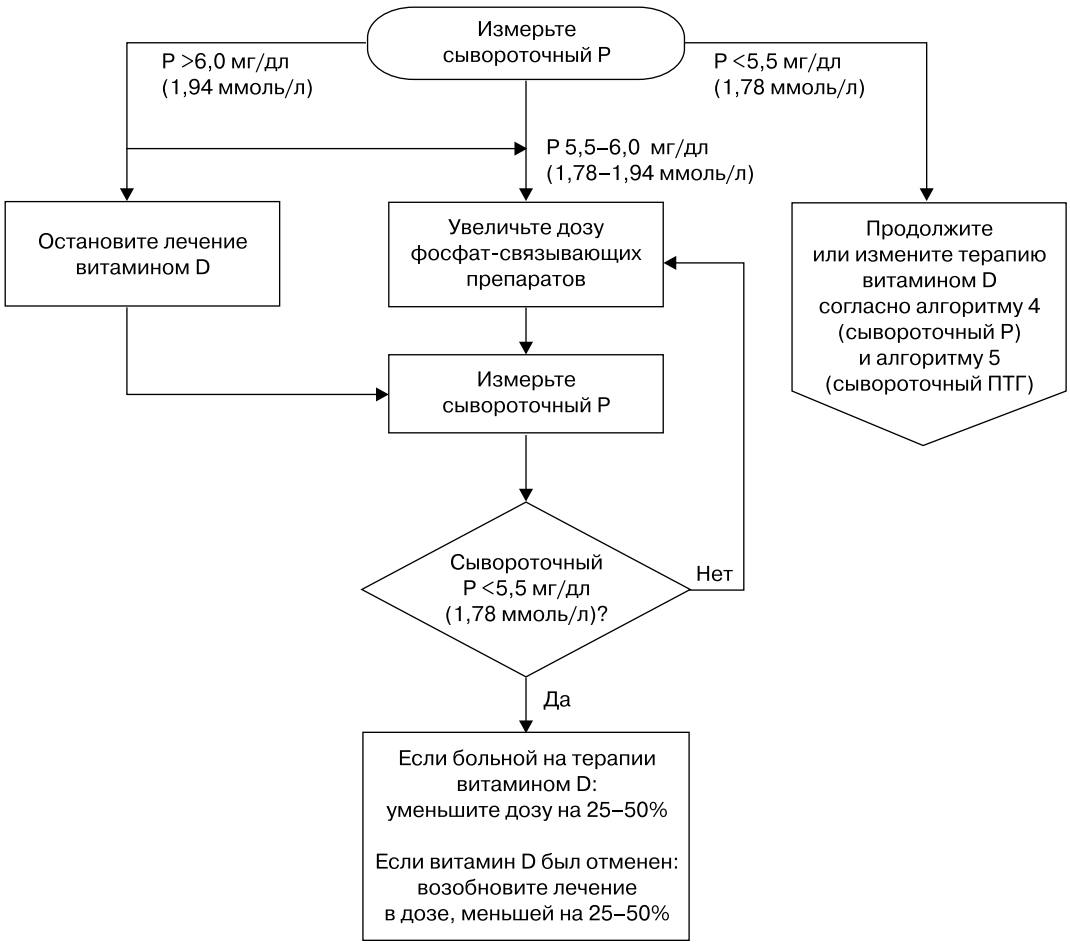


Алгоритм 3. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного кальция

ВВЕДЕНИЕ

У больных с ХЗП на диализе уровни $1,25(OH)_2D_3$ плазмы уменьшаются. Это ведет к снижению кишечной абсорбции кальция (что способствует гипокальциемии) и снижению супрессии паратиреоидного гена, который инициирует синтез ПТГ. В результате развивается вторичный гиперпаратиреоз, склонный к прогрессированию. Лечение кальцитриолом или другими активными стеролами витамина D уменьшает секрецию ПТГ, что ведет к более благоприятному течению гиперпаратиреоидной болезни кости и устраняет симптомы со стороны костно-мышечного аппарата, если они присутствуют.

Главный побочный эффект лечения витамином D – увеличение кишечной абсорбции кальция и фосфора; это может приводить к гиперкальциемии и усугулять гиперфосфатемию. Лечение активными стеролами витамина D может также значительно понизить сывороточные уровни интактного ПТГ и разительно уменьшить остеогенез, что может привести к так называемому низкообменному состоянию кости или *адинамической болезни кости*. По этим причинам *следует мониторировать* сывороточные уровни кальция, фосфора и значения



Алгоритм 4. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях сывороточного фосфора

интактного ПТГ во время терапии витамином D, а терапию витамином D соответственно корректировать (алгоритмы 3, 4 и 5).

ОБОСНОВАНИЕ

Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью пероральным или внутривенным кальцитриолом, внутривенным парикальцитолом, пероральным или внутривенным доксеркальциферолом, пероральным или внутривенным альфакальцидолом может уменьшить повышенные уровни интактного ПТГ [11, 261–270] и может быть полезным для лечения различных клинических проявлений симптоматического вторичного гиперпаратиреоза [261, 263, 266]. Имеются публикации, подтверждающие, что такое лечение улучшает симптомы гиперпаратиреоидной болезни кости [262, 263, 271, 272]. Снижение уровня общей щелочной фосфатазы и/или костной фракции щелочной фосфатазы в плазме с положительным эффектом на «высокообменную болезнь кости» описано во время лечения некоторыми из этих препаратов витамина D [11, 262–264, 266, 271, 273].

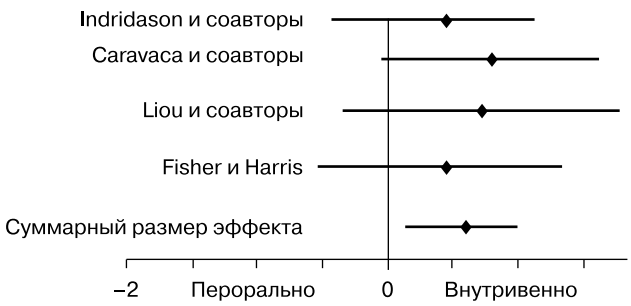
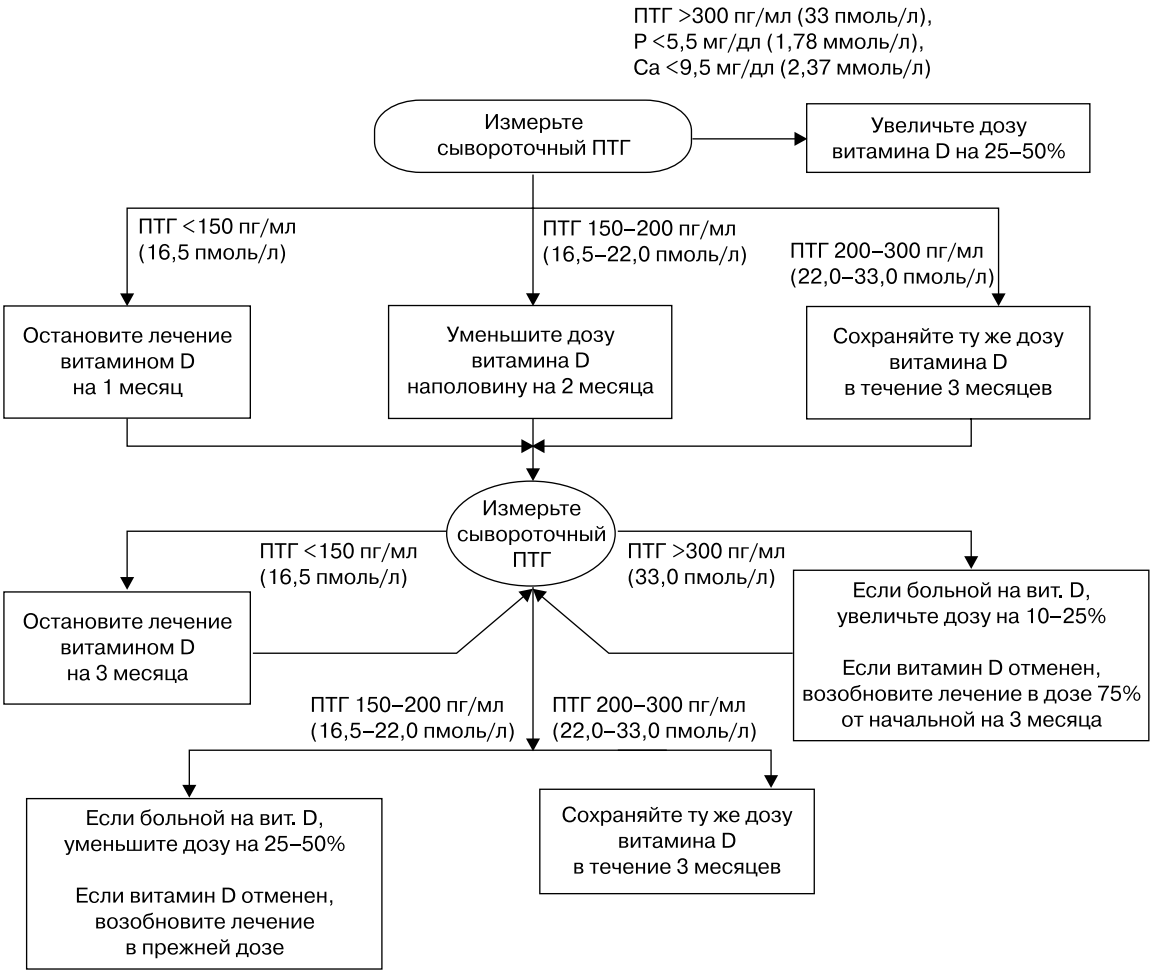


Рис. 12. Сравнительный метаанализ влияния перорального и внутривенного путей введения кальцитриола на супрессию ПТГ

Убедительность доказательств

У диализных больных, которые не получали витамин D или получали ежедневно пероральный кальцитриол в дозах ниже 0,5 мкг/день, сыворо-



Когда интактный сывороточный ПТГ находится между 300–500 пг/мл (33,0–55,0 пмоль/л) и изменения в двух последовательных определениях малы (<25%), нет необходимости модифицировать дозу витамина D, пока P и Ca находятся в пределах желаемого диапазона (см. алгоритмы 3 и 4).

Когда интактный ПТГ постоянно >500–800 пг/мл (55,0–88,0 пмоль/л), а P 5,5–6,5 мг/дл (1,78–1,94 ммоль/л) и/или Ca 10,2–10,5 мг/дл (2,54–2,62 ммоль/л), может быть обоснованной терапия «менее кальциемическим» аналогом витамина D в течение 3–5 месяцев; если больной все же не ответит на лечение, может потребоваться паратиреоидэктомия.

Алгоритм 5. Регуляция доз стеролов витамина D, основанная на уровнях интактного ПТГ

точные уровни интактного ПТГ коррелировали со степенью вторичного гиперпаратиреоза [33, 34, 274]; кроме того, больные с уровнями интактного ПТГ <400 пг/мл (44,0 пмоль/л) и нормальными (или низкими) сывороточными уровнями кальция обычно имеют лишь умеренный гиперпаратиреоз [33, 274]. У этих больных оптимальный контроль уровня сывороточного фосфора в комбинации с применением кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов позволяет прекратить дальнейший рост сывороточных уровней ПТГ. Когда сывороточные уровни интактного ПТГ превышают 500–600 пг/мл (55,0–66,0 пмоль/л), обычной является умеренная или даже тяжелая гиперпаратиреоидная болезнь кости. Когда уровни интактного ПТГ превышают 1000 пг/мл (110,0 пмоль/л), обычно требуются большие дозы стеролов витамина D [269, 275–278]. В проспективных исследованиях получены доказательства того, что при лечении внутривенным кальцитриолом [275] или пероральным доксеркальциферолом [269] требуются большие дозы для лечения больных с тяжелым вторичным гипер-

паратиреозом по сравнению с больными с менее выраженным гиперпаратиреозом. Кроме того, супрессия сывороточных уровней интактного ПТГ у больных с тяжелым гиперпаратиреозом может требовать более длительного лечения, например более 12–24 недель [269, 275–277]. Причина отсроченного ответа некоторых больных неясна; это может быть связано с нарушенной регуляцией рецепторов витамина D, количество которых в больших узловатых паращитовидных железах у больных с ТПН и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом часто бывает уменьшено [279].

Рекомендуется, чтобы доза стерола витамина D регулировалась в соответствии с тяжестью вторичного гиперпаратиреоза. Имеются довольно четкие доказательства того, что уровни интактного ПТГ коррелируют с тяжестью болезни кости у больных, которые не получали «пульсовых» доз внутривенного или перорального кальцитриола [33, 34]. Имеется меньшая уверенность в отношении оптимальных доз стеролов витамина D и оптимальных уровней интактного ПТГ сыворотки, которые должны быть целевыми у больных, получавших такую терапию более 6–12 месяцев.

Несколько исследований, которые не контролировались плацебо, показали эффективность интермиттирующего внутривенного и интермиттирующего перорального введения кальцитриола для супрессии сывороточных уровней интактного ПТГ у больных на поддерживающем диализе [15, 280], включая случаи с тяжелым гиперпаратиреозом [280–283]. Более того, эти результаты более многообещающи, чем ранее известные, в которых применялся ежедневный пероральный прием, а в дальнейшем потребовалось снижение дозы [284, 285]. Однако метаанализ четырех исследований – рандомизированных, контролируемых [286, 287] и перекрестных [288, 289], в которых сравнивались интермиттирующий внутривенный метод введения кальцитриола с пероральным, показал, что внутривенная терапия была более эффективна, чем пероральное лечение (ежедневное или пульс-терапия) для супрессии уровней интактного ПТГ (рис. 12). Тем не менее имеются известные ограничения для исследований, объединенных для этого метаанализа. Два исследования сравнивали ежедневный пероральный прием с лечением внутривенными введениями троекратно в неделю [287, 289]. В исследовании, которое изучало больных с самыми высокими уровнями интактного ПТГ до лечения, пероральная «группа» была комбинированной: часть больных была рандомизирована для интермиттирующего лечения, а вторая – для ежедневной терапии [290]. Степень гиперпаратиреоза была очень умеренной в обоих исследованиях, поскольку исходные уровни интактного ПТГ были в среднем менее 400 пг/мл (44,0 пмоль/л) [287, 288]. В 2 исследованиях, которые проспективно сравнивали интермиттирующий пероральный и внутривенный способы введения кальцитриола у больных с более тяжелым гиперпаратиреозом [291, 292], число больных, завершивших исследование, было слишком малым ($n < 10$), чтобы отвечать критериям метаанализа. У больных с более тяжелым гиперпаратиреозом (исследования с внутривенным введением кальцитриола, доза которого повышалась, если уровни ПТГ не были подавлены) использование кальцитриола в дозе ниже 0,75–1,0 мкг за процедуру было часто менее эффективно для снижения уровней интактного ПТГ [275, 293]. Кроме того, ранние плацебоконтролируемые исследования ежедневного перорального приема кальцитриола выявили, что больные редко могли переносить дозы 0,5 мкг в сутки без развития гиперкальциемии [284, 285].

Результаты исследований с пероральным кальцитриолом, которые не были плацебоконтролируемыми, заставляют прийти к заключению, что пульс- или интермиттирующая терапия давали лучшие результаты, чем ежедневная терапия. Метаанализ результатов 3 рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнивали ежедневный пероральный прием с интермиттирующим пероральным приемом кальцитриола, не показал превосходства прерывистой терапии перед ежедневной [265, 290, 294]. В двух из этих исследований [265, 294] были больные только с умеренным гиперпаратиреозом и было мало больных, которые начали лечение с уровнями интактного ПТГ выше 600 пг/мл (66,0 пмоль/л). Несмотря на рандомизацию в одном исследовании [294], все 5 больных, имевших уровни интактного ПТГ до лечения выше 600 пг/мл (66,0 пмоль/л), попали в группу для интермиттирующей терапии. В другом исследовании [290], с самыми высокими уровнями интактного ПТГ до лечения, сывороточные уровни кальция были выше при ежедневной, чем при прерывистой терапии. Таким образом, заключение о том, что нет различий эффектов при различной частоте введения стеролов витамина D, должно рассматриваться с осторожностью.

Главным побочным эффектом активных стеролов витамина D, включая кальцитриол и альфакальцидол, является увеличение сывороточных уровней кальция и фосфора, которые ведут к гиперкальциемии и нарастанию гиперфосфатемии. Это привело к разработке аналогов витамина D, которые имеют менее выраженные кальциемические и/или фосфатемические эффекты при сохранении эффективности в супрессии высоких уровней ПТГ [295, 296]. Несколько таких

аналогов поступили теперь для клинического применения. Парикальцитол и доксеркальциферол доступны в США, а максикальцитол и фейлкальцитол – в Азии [11, 270, 297, 298]. Обширные данные экспериментов на нормальных животных и у подопытных животных с уремией продемонстрировали, что максикальцитол и парикальцитол обладают менее выраженным кальциемическим и фосфатемическим действием, чем кальцитриол, и все же сохраняют эффективность в супрессии ПТГ [299–301]. Исследования у животных с дефицитом витамина D, получавших доксеркальциферол, не продемонстрировали различий в кишечной абсорбции кальция или фосфора и в изменениях сывороточного кальция по сравнению с животными, получавшими альфакальцидол, но доксеркальциферол приводил к снижению смертности в токсикологических исследованиях [302, 303]. Дополнительные исследования показали, что прием доксеркальциферола сопровождался меньшей кальциурией, чем альфакальцидола [304, 305]. Окончательные количественные данные, сравнивающие эти стеролы витамина D с кальцитриолом или друг с другом в контролируемых клинических экспериментах, в настоящее время недоступны.

В плацебоконтролируемых исследованиях кальцитриола, альфакальцидола, парикальцитола и доксеркальциферола отмечено нарастание уровня сывороточного фосфора во время лечения [11, 269, 306–309]. Результаты анализа не выявили разницы между стеролами в отношении влияния на рост сывороточных уровней фосфора. Из-за риска дальнейшего увеличения уровней сывороточного фосфора не следует предпринимать или продолжать лечение витамином D, если уровень сывороточного фосфора превышает 6,5 мг/дл.

Другой побочный эффект интермиттирующего лечения активными стеролами витамина D – появление недостаточного остеогенеза, т. е. развитие «адинамической» или «апластической» кости [62, 310]. У больных с терминальной почечной недостаточностью, которые не получали «пульсовых» доз кальцитриола и имели уровни интактного ПТГ ниже 150 пг/мл (16,5 пмоль/л), отмечена высокая распространенность недостаточного остеогенеза при биопсии кости, т. е. «адинамической» или «апластической» кости [33]. При уровнях интактного ПТГ ниже 65 пг/мл (7,15 пмоль/л) частота возникновения «адинамической кости» близка к стопроцентной [26, 33]. Умеренная гиперпаратиреоидная болезнь кости может быть предпочтительней «адинамической кости» из-за потери способности буфферной системы «адинамической кости» захватывать добавочный внеклеточный кальций [174]; этот феномен, вероятно, несет ответственность за увеличение риска гиперкальциемии у больных с «адинамической костью» [14, 62]. Также у больных с биохимическими симптомами «адинамической кости» может быть увеличен риск сосудистой кальцификации [91]. У подростков и молодых людей с ТПН «адинамическая кость» [310] и даже сниженный линейный рост встречаются при прерывистой терапии кальцитриолом, когда уровни интактного ПТГ становятся менее 400–450 пг/мл (44,0–49,5 пмоль/л) [311]. Опубликованные данные о развитии адинамической кости у взрослых больных с ТПН в связи с пульс-терапией кальцитриолом ограничены небольшим количеством исследований [312]; однако имеются некоторые причины полагать, что в костной системе взрослых не встречается эффектов, наблюдаемых у больных в педиатрической практике.

До начала терапии витамином D для наблюдения отбирают диализных больных с уровнями интактного ПТГ <600 пг/мл (66,0 пмоль/л), у них регулярно контролируют уровни интактного ПТГ. Если они начинают прогрессивно расти, следует начинать лечение витамином D.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Многие исследования кальцитриола и альфакальцидола, процитированные выше, которые выполнены до 1980 года, не имели параллельных контрольных групп [261–264, 266, 271, 272, 313–315], анализы на ПТГ были вариабельными, а в некоторых определяли фрагменты ПТГ [261–264, 266], которые очищались почками. Таким образом, сравнение их с текущими исследованиями, которые используют так называемый «интактный ПТГ», невозможно. Также в ранних исследованиях многие больные имели более «тяжелое» и явственное течение болезни кости, которое в настоящее время с улучшением профилактики вторичного гиперпаратиреоза встречается реже. В исследованиях «новейших» стеролов витамина D, таких, как фейлкальцитриол, парикальцитол и доксеркальциферол, часто имеются параллельные контрольные группы [11, 268, 269, 298]. Однако у большинства больных в исследованиях с фейлкальцитриолом [268, 298] или парикальцитолом [11] тяжесть вторичного гиперпаратиреоза была от мягкой до умеренной и основывалась преимущественно на уровнях сывороточного интактного ПТГ до лечения. По этим причинам сравнение таких данных по различным стеролам витамина D должно рассматриваться как гипотетическое, особенно у больных с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, с сывороточными уровнями интактного ПТГ >1200 пг/мл (132,0 пмоль/л).

Также, несомненно, больные с тяжелым гиперпаратиреозом не подходят для длительных плацебо-контролируемых исследований.

Заключение о том, что внутривенная пульс-терапия лучше, чем пероральная пульс-терапия, также должно рассматриваться как гипотетическое. Точно так же по причинам, отмеченным выше, заключение о том, что ежедневная пероральная терапия столь же эффективна как пероральная пульс-терапия, назначаемая 2 или 3 раза в неделю, может быть правомерным только для больных с умеренным вторичным гиперпаратиреозом.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз и гиперпаратиреоидная высокообменная болезнь кости при ХЗП – отклонения, поддающиеся лечению активными стеролами витамина D. Многие из них доступны в настоящее время и другие – в стадии разработки. Так как один из побочных эффектов терапии стеролами – гиперкальциемия, хотелось бы найти препарат, эффективный в отношении костных расстройств, но с менее выраженным гиперкальциемическим действием или без него.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы исследования, которые сравнят различные стеролы витамина D у больных с ТПН. Также необходимы проспективные исследования для оценки влияния «пульсовых» доз кальцитриола или других стеролов витамина D на кость, изучение зависимости между сывороточными уровнями интактного ПТГ и обменом кости при помощи двойной тетрациклиновой метки с целью выявления побочных эффектов лечения витамином D. Кроме того, нет окончательного ответа на вопрос об идеальных целевых сывороточных уровнях интактного ПТГ во время лечения витамином D. Возможно, распространенность «адинамической кости» увеличится в значительной степени, если стеролы витамина D применять у больных, которые имеют лишь умеренное повышение уровней интактного ПТГ. Необходимы исследования костных маркеров и оценки зависимости между так называемой «цельной молекулой ПТГ», «интактным ПТГ» и гистоморфометрией кости в ходе лечения витамином D. Крупные исследования, оценивающие частоту переломов костей, должны включать данные о предыдущей терапии витамином D, чтобы идентифицировать, может ли лечение витамином D снизить высокую распространенность переломов у больных с ТПН.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. КОНЦЕНТРАЦИЯ КАЛЬЦИЯ В ДИАЛИЗАТЕ

9.1. Концентрация кальция в диализате на гемодиализе или перитонеальном диализе должна быть 2,5 мэкв/л (1,25 ммоль/л) (МНЕНИЕ).

9.2. Отдельным больным показаны более высокие или более низкие уровни кальция в диализате (см. «Клиническое применение») (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Предложенная концентрация кальция в диализате наиболее ссответствует современным клиническим представлениям, включая необходимость применения витамина D и фосфат-связывающих препаратов на основе кальция. Такая концентрация кальция в диализате позволяет использовать эти средства с гораздо меньшим риском перегрузки кальцием и гиперкальциемии. При таком уровне кальция в диализате перемещение кальция в организм минимально или вовсе отсутствует. Когда есть потребность в удалении кальция из организма больного, используется более низкая концентрация кальция в диализате. Наоборот, при необходимости притока кальция в организм уровень его в диализате может достигать 3,5 мэкв/л без опасности для больного.

ОБОСНОВАНИЕ

Соотношение компоненов диализата устанавливалось годами, следуя общим соображениям логики. Концентрации основных электролитов и кислотно-щелочных компонентов были определены в исследованиях, ориентированных на конкретные критерии результатов лечения. Причины выбранных значений были определены и согласованы. С другой стороны, концентрация кальция в диализате не поддавалась простому описанию или изучению. Проблема состояла в том, чтобы сбалансировать содержание кальция в диализате с другими параметрами нарушенного метаболизма кальция у диализных больных. Было невозможно обозначить оптимальную концентрацию кальция в диализате и будет невозможно до тех пор, пока не будут определены/стабилизированы другие аспекты нарушений обмена кальция у этих больных. Когда эти аспекты до конца прояснятся, будут выполнены исследования, целью которых станет определение и рекомендации по оптимальной концентрации кальция в диализате.

Современные представления об уровне кальция в диализате менялись с годами по мере постижения других аспектов метаболизма кальция в этой популяции. В 1960-е годы, когда внедрялся диализ, соотношения и состав компоненов диализата устанавливались таким образом, чтобы лучше всего соответствовать нормальному сывороточному составу. Поэтому уровни ионизированного кальция были первоначально выбраны в пределах 1,25 ммоль/л, что соответствовало нормальному уровню ионизированного кальция в сыворотке. Из-за сниженной абсорбции кальция таким пациентам свойственна вторичная гипокальциемия. Вскоре стало очевидно, что для поддержания сывороточных уровней кальция можно использовать диализат с более высокой его концентрацией. Ранние исследования паратгормона в конце 1960-х показали, что более высокий уровень кальция в диализате – 3,5 мэкв/л (1,75 ммоль/л) – сопровождался снижением уровня паратгормона [316].

Другой важной и значимой разработкой 1960-х было всеобщее признание соединений алюминия в качестве основных фосфат-связывающих препаратов. Алюминий был выбран, потому что считалось, что он не «абсорбируется» (на самом деле, технологии того времени не позволяли этого обнаружить). Казалось, алюминий предпочтительнее магния и кальция по ряду причин [317].

В 1970-х был идентифицирован и синтезирован кальцитриол, он стал доступен как терапевтическое средство. С его прямым эффектом на абсорбцию кальция в кишечнике проблема гипокальциемии отчасти разрешилась, и потребность в поступлении кальция с диализатом уменьшилась. Однако в большинстве случаев концентрация кальция в диализате сохранялась традиционно высокой, что предпринималось для поддержания сывороточного уровня кальция на верхних границах нормы (как благодаря составу диализата, так и при помощи кальцитриола) с целью максимальной супрессии ПТГ. Контроль фосфатов достигался у большинства больных при помощи соединений алюминия, которые, как нам теперь известно, также непосредственно ингибировали продукцию и секрецию ПТГ [318].

В начале 1980-х стало очевидным, что алюминий не только абсорбировался из желудочно-кишечного тракта, но и был также довольно токсичным [319]. Первоначально алюминиевую токсичность лечили дефероксамином, железо-хелатирующим (образующим комплексы с железом) средством. Однако быстро стало очевидным, что дефероксамин вызывает инфекции, возбудители которых – сидерофильные микроорганизмы, наиболее часто – мукоромикоз, отличавшийся необычайно высокой смертностью [320]. В конце 1980-х фосфат-связывающие препараты на основе алюминия были постепенно заменены кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами, и скоро было продемонстрировано, что сочетанное применение фосфат-связывающих препаратов на основе кальция, высокого кальция в диализате и кальцитриола приводит к гиперкальциемии. В ответ на это заметное увеличение кишечной абсорбции кальция вследствие его высокого перорального потребления и сильнодействующего метаболита витамина D – кальцитриола стали внедряться более низкие концентрации кальция в диализате. Другие попытки решить эту проблему привели к появлению внутривенного болюсного метода введения кальцитриола (который оказывал намного меньшее влияние на кишечную абсорбцию, чем пероральное лечение) и применению более низких концентраций кальция в диализате, как правило, 1,25 ммоль/л, что считается теперь нормой [321].

Токсичность соединений алюминия и опасность гиперкальциемии привели к тому, что исследования 1990-х сфокусировались на усовершенствовании фосфат-связывающих препаратов. Некоторые из них до сих пор в стадии изучения, а один, севеламер HCl, уже разрешен к применению [322]. Несмотря на то, что эти новейшие фосфат-связывающие препараты различны по химическому составу, все они не содержат кальций, магний или алюминий и, таким образом, не влияют прямо на концентрацию кальция в диализирующем растворе. Поскольку все они представляются безопасными, осталось продемонстрировать их приемлемость и эффективность.

В то время как происходили эти исторические разработки по регулированию взаимодействий кальция, фосфатов и ПТГ, виды костной патологии также менялись. В первые 25 лет (приблизительно до 1985) первостепенной заботой были супрессия и профилактика костных нарушений вследствие гиперпаратиреоза. В последние 15 лет появление адинамической болезни кости, связанной с низким ПТГ, становится все более и более очевидным, и она является сегодня преобладающей формой остеодистрофии [14]. Предположения по поводу природы этого осложнения основаны преимущественно на чрезмерной супрессии ПТГ, обусловленной кальциевой нагрузкой и/или применением более мощных метаболитов витамина D. Вместе с этим увеличилось значение проблемы метастатической кальцификации, особенно сосудистой кальцификации, и она явно связывается с положительным балансом кальция и фосфора [87, 92].

Таким образом, в первые 40 лет диализной терапии концентрация кальция в диализате в значительной степени определялась другими аспектами

метаболизма кальция. Так как эти другие аспекты метаболизма кальция также до конца не изучены, продолжает развиваться актуальный подход к концентрации кальция в диализате и, неизбежно, он должен оставаться гибким, поскольку эта область исследования является крайне динамичной и его результаты продолжают подвергаться сомнению. В идеале концентрация кальция в диализате должна подбираться индивидуально, чтобы отвечать специфическим потребностям данного пациента, но в наше время это невыполнимо по экономическим причинам.

Исследования концентрации кальция в диализате проводились на протяжении всего периода использования диализной терапии. Эти исследования инициировались с лучшими намерениями и имели весьма аккуратный дизайн. Постижение других аспектов наших знаний метаболизма кальция нередко приводило к тому, что результаты этих исследований становились неактуальными или даже неэтичными еще до того, как они были завершены. Те же, которые были завершены, часто не соответствовали другим рекомендациям по ведению таких больных, и их результаты не могли быть адекватно интерпретированы или оказались неупотребимы.

Несколько исследований за последние 30 лет оценивали колебания уровня ПТГ в ответ на изменение концентрации кальция в диализате и выявили закономерность обратной корреляции уровня ПТГ и кальция в диализате. В начале внедрения диализа с учетом этих результатов были рекомендованы более высокие уровни кальция в диализате (как правило, 1,75 ммоль/л) с целью супрессии ПТГ. В современных исследованиях адинамической болезни кости начали рекомендовать более низкие уровни кальция в диализате (как правило, 1,00–1,25 ммоль/л), чтобы увеличить уровни ПТГ и остеогенез у таких больных. Учитывая существование и других факторов, возможно влияющих на регуляцию ПТГ, не вполне ясно, какое значение будет придаваться концентрации кальция в диализате в дальнейшем. По крайней мере, такое пристальное внимание должно окупиться, если удастся избежать потенциальной перегрузки кальцием и метастатической кальцификации, получив выгоду от супрессии ПТГ этими средствами.

Рядом исследований за последние 30 лет предпринимались попытки оценить влияние различных уровней кальция в диализате на заболеваемость, смертность, частоту возникновения инфекций (у больных на перитонеальном диализе), различные костные маркеры и минеральную плотность кости. Так как исследования выполнялись в различные периоды истории диализа и во времена, когда практиковались другие меры по контролю кальция и фосфата, по существу, невозможно документировать или убедиться в справедливости выводов этих исследований. Очевидно, что в будущем исследования по оценке концентрации кальция в диализате могут быть проведены лишь тогда, когда другие аспекты патофизиологии кальция, фосфата, ПТГ и кости будут хорошо изучены и описаны. Когда и если это случится, появится возможность проектировать исследование, которое будет практическим и значимым.

Убедительность доказательств

В то время как в прошлом казалось, что есть все основания рекомендовать поддержание кальция в диализате на уровне 2,5 мэкв/л, в настоящее время преимущество этого конкретного уровня не доказано. Клинический опыт скорее, чем фактические результаты, реально определит, как мы придем к этому положению дел. До сих пор не получены четкие данные результатов лечения при различных уровнях кальция в диализате, что затрудняет дальнейшее понимание и ведение почечной остеодистрофии. Как отмечено выше, как только мы определим последовательный подход к этим проблемам, станет возможным вернуться к обоснованной оценке концентрации кальция в диализате. Теперь же мы должны возвратиться к тому, что кажется «наиболее вероятным предположением».

ОГРАНИЧЕНИЯ

Поскольку гипотеза о том, какой должен быть кальций в диализате, это «наиболее вероятное предположение», имеется много вопросов, на которые нужно ответить, до того как настоящая рекомендация полностью удовлетворит нас. В сочетании со всеми другими рассуждениями можно решить, что до некоторой степени более низкая концентрация кальция позволяет лучше регулировать ПТГ и болезнь кости. Мы можем даже сделать вывод, что уже при уровне кальция 2,5 мэкв/л происходит избыточная нагрузка кальцием, которая способствует сосудистым заболеваниям и кальцифилаксии.

С другой стороны, было установлено, что у больных, лечившихся с использованием низкокальциевого диализата, чаще встречается сердечная аритмия [323]. Удлинение интервала QT, которое нередко наблюдается во время диализа, усугубляется при низком кальции [324], и при других обстоятельствах такие электрокардиографические симптомы часто ассоциируются с риском фатального исхода. Таким образом, остаются нерешенными серьезные вопросы, разработка которых и в будущем будет влиять на выбор уровня кальция в диализате, а клиницисты будут нуждаться в обновленной информации по этим проблемам.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

На сегодняшний день наиболее обоснованной концентрацией кальция в диализате представляется концентрация 2,5 мэкв/л. При применении кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов и активных метаболитов витамина D такой уровень кальция в диализате в настоящее время наиболее удобен для гибкого применения других методов терапии, направленных на лечение патологии кости и паращитовидных желез в данной популяции больных. Из-за быстрого развития подходов к лечению нарушений обмена кальция у этих больных не существует документированных данных, подтверждающих, что такая-то конкретная концентрация кальция в диализате более безопасна, более эффективна или связана с меньшим количеством осложнений. В некоторых исследованиях показано увеличение сердечных аритмий при низком кальции в диализате, но не отмечено увеличения смертности или заболеваемости.

Может настать время, когда потребуется внести изменения в представления о необходимой концентрации кальция в диализате. Более низкая концентрация кальция в диализате (например, 1,5–2,0 мэкв/л) может рекомендоваться, когда низкий уровень ПТГ связан с адинамической болезнью кости. В этих условиях синтез ПТГ будет стимулироваться и повысится уровень обмена в кости. Необходимо поддерживать интактный ПТГ, по крайней мере, на уровне 100 пг/мл (11,0 пмоль/л), чтобы избежать низкообменной болезни кости. Однако следует опасаться и чрезмерной стимуляции ПТГ, что приведет к развитию высокообменной болезни кости. Таким образом, если значения ПТГ превышают 300 пг/мл (33,0 пмоль/л), концентрация кальция в диализате может вновь нуждаться в коррекции. Понижение концентрации кальция в диализате до 1,5–2,0 мэкв/л или даже ниже используется для лечения гиперкальциемии у хронических диализных больных и больных без заболеваний почек. Поскольку такое лечение может привести к заметной деминерализации кости, его не следует применять на протяжении длительного времени. Следует найти и лечить главную причину гиперкальциемии.

Точно так же могут быть полезны более высокие уровни кальция в диализате для поддержания баланса кальция, когда его невозможно поддерживать обычным лечением. Лечение «синдрома голодной кости», возможно, лучший пример, но стандартные методы лечения этого синдрома обычно эффективны без необходимости приспособления концентраций кальция в диализате. На заре диализа употреблялись высокие концентрации кальция в диализате (как правило, 3,5 мэкв/л), потому что баланс кальция и уровни кальция у больного не могли поддерживаться без этого. Успехи в терапии витамином D устранили эту необходимость.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основное противоречие в патофизиологии кальция, которое нуждается в решении у больных с ХЗП, это противоречие между адекватной супрессией и контролем ПТГ и чрезмерной нагрузкой кальцием, приводящей к повреждению тканей. Для разрешения этого противоречия требуются тщательно разработанные исследования, целью которых являются ответы на следующие широко обсуждаемые в настоящее время вопросы.

(1) Проспективные долговременные исследования баланса кальция и ускоренного атеросклероза у больных с ХЗП следует скоординировать, чтобы найти соответствующий баланс кальция, который не усугубит эти проблемы у больных.

(2) Регуляция ПТГ остается сложной задачей. Необходимо выполнить исследования для определения, какой уровень ПТГ является оптимальным (в плане остеодистрофии) в диализной популяции. Как только он будет определен, будут нуждаться в оценке лучшие способы достичь желаемого результата, координации различных биохимических и других подходов к контролю ПТГ, включая уровень кальция в диализате.

(3) Необходимо найти приемлемый баланс между адекватным уровнем ПТГ, не сопровождающимся соответствующим поражением костного обмена, и предотвращением ускоренного атеросклероза. Исследования по определению этого баланса будут трудны и кропотливы.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. β_2-МИКРОГЛОБУЛИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ

10.1. Скрининговое обследование на β_2-микроглобулиновый амилоидоз, включая измерение сывороточных уровней β_2-микроглобулина, не рекомендуется (МНЕНИЕ).

10.1а. В настоящее время отсутствует доступная терапия (кроме трансплантации почки), которая могла бы приостановить прогрессирование β_2-микроглобулинового амилоидоза или обеспечить симптоматическую помощь (ДОКАЗАНО).

10.1b. У больных с β_2-микроглобулиновым амилоидозом трансплантацию почки следует рассматривать в качестве метода, останавливающего прогрессирование заболевания или обеспечивающего симптоматическую помощь (ДОКАЗАНО).

10.1c. При доказанном или подозреваемом β_2-микроглобулиновым амилоидозе следует использовать некупрофановые (ДОКАЗАНО), высокопоточные (МНЕНИЕ) диализаторы.

ВВЕДЕНИЕ

β_2-микроглобулиновый амилоидоз (β_2МА) (также называемый как связанный с диализом амилоидоз [ДА], или ассоциированный с диализом амилоидоз) – серьезное истощающее осложнение, развивающееся у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Это расстройство характеризуется амилоидными отложениями β_2-микроглобулиновых фибрилл как основного белка, прежде всего повреждающего суставы и околосуставные структуры. Клинические проявления включают синдром карпального канала, спондилоартропатии, гемартроз, боли и ограничение подвижности суставов [325, 326]. По мере прогрессирования болезни системные отложения могут встречаться преимущественно в желудочно-кишечном тракте и сердце [327–329]. Смертность от β_2МА редка, в то же время он может вызывать значительную болезненность и остается основной причиной болей в суставах и ограничения подвижности у больных, длительно получающих диализное лечение. Публикации говорят о том, что обычно β_2МА возникает у больных на длительной гемодиализной терапии, но есть сообщения о его выявлении среди больных, леченных исключительно ПАПД, а также до начала диализной терапии [326, 330–332].

β_2-микроглобулин – негликозилированный полипептид с молекулярной массой 11 800 Да. Главным местом метаболизма β_2-микроглобулина являются почки [333]. У нормальных лиц сывороточная концентрация β_2-микроглобулина менее 2 мг/л. Однако уровни сывороточного β_2-микроглобулина у диализных больных в 15–30 раз выше нормы. Патофизиология болезни неясна, но большинство экспертов соглашается с тем, что важным в ее развитии является накопление β_2-микроглобулина со временем. Проявления β_2МА развиваются постепенно через 2–10 лет после начала диализа у большей части больных (см. ниже). В одном из исследований через 5 лет от начала лечения 90% больных имели морфологические признаки β_2МА [334]. Однако у многих больных болезнь может не иметь клинических симптомов. Кроме того, клинические симптомы часто неспецифические и легко принимаются за другие суставные нарушения. Все эти факторы делают β_2МА особенно трудным для диагностики.

ОБОСНОВАНИЕ

Учитывая значение β_2МА у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, Рабочая группа сосредоточилась на трех главных вопросах:

(1) Какой диагностический метод лучше?

(2) Какие виды терапии могут замедлить прогрессирование, предупреждают или лечат симптомы болезни?

(3) Необходимо ли ввести в практику скрининговое обследование на β_2МА, и если так, когда его следует начинать?

«Золотым стандартом» диагностики является биопсия, демонстрирующая положительное окрашивание конго красным, и иммуногистохимия на наличие β_2-микроглобулина. Таким образом, чтобы ответить на первый вопрос, оценивали альтернативные диагностические методы, сравнивая их с биопсией в качестве «золотого стандарта». Для ответа на 2-й вопрос исследования, оценивающие потенциальные методы терапии β_2МА, ставили целью уменьшить уровень сывороточного β_2-микроглобулина, удалить или уменьшить объем амилоидных отложений или ликвидировать очаги воспаления, которое может способствовать развитию болезни. В поиске методов лечения оценивали множественные клинические «конечные точки», включая переломы, синдром карпального канала, оссалгии и подвижность суставов, а также спондилоартропатию. Хотя диализ не является единственной причиной β_2МА, как считалось ранее, вероятно, различные диализные мембраны могут либо (1) в большей степени удалять β_2-микроглобулин и тем самым, иметь терапевтическое действие; либо (2) увеличивать воспаление и образование β_2-микроглобулина и тем самым способствовать болезни. Таким образом, для оценки потенциального вклада диализных мембран в β_2МА было проанализировано множество «конечных точек», включая сывороточные уровни β_2-микроглобулина и клинические результаты. Наконец, чтобы судить, следует ли вводить в практику скрининговое обследование, необходимо получить ответы на предшествующие вопросы и оценить естественное течение болезни.

Убедительность доказательств

Поскольку у многих больных с морфологическими признаками болезни клинические симптомы

не проявляются и болезнь прогрессирует несколько лет, β_2МА особенно трудно диагностировать или изучать. В идеале соответствующие клинические исследования требовали бы большого числа больных с последующим наблюдением в течение многих лет. К сожалению, количество проспективных исследований на эту тему невелико. Было много доступных ретроспективных исследований или исследований методом «случай–контроль», которые отвечали критериям включения доказательного отчета, но оценка исследования при таком дизайне представляет специфическую проблему в случае медленно прогрессирующей болезни из-за изменений в диализной процедуре и медикаментозной терапии во времени. Кроме того, в зависимости от того, как определялась когорта (т. е. при наличии морфологических признаков болезни, или длительной диализной терапии в анамнезе, или клинических признаков амилоидоза), могли быть значительные погрешности измерения. Таким образом, общая убедительность доказательств невелика. Однако некоторые основанные на доказательствах рекомендации могли быть получены из публикаций, которые отвечали критериям включения, установленным Рабочей группой.

Диагностические тесты

Чтобы лучше ответить на вопрос, имеются ли надежные диагностические тесты, альтернативные биопсии, идеальным было бы прямое сравнение этих диагностических методов с морфологическим подтверждением болезни биопсией. Однако из 10 исследований, оценивающих альтернативные диагностические тесты, которые удовлетворяли бы критериям включения по оценке [335–344], только 3 использовали биопсию суставов [336–338]. Остальные сравнивали диагностический метод с клиническими симптомами или наличием патологического доказательства болезни другой локализации (например, синдром карпального канала). Пять сцинтиграфических исследований [336, 339–342], 4 ультразвуковых исследования плечевого сустава [337, 338, 343, 344] и 1 ЯМР-исследование [335] оценивались с использованием лучших из доступных средств. Все эти исследования подытоживают, что альтернативные методы достаточно информативны. Однако большинство исследований грешат малой выборкой, отсутствием контрольных групп и погрешностями измерения. Это проявлялось в последних исследованиях в форме преимущественной регистрации больных с более тяжелыми формами болезни, что мешало вычислению истинной чувствительности/специфичности этих тестов. Таким образом, остается неизвестно, насколько эти исследования применимы к общей диализной популяции. Кроме того, способность диагностировать и дифференцировать депозиты β_2-микроглобулина от других причин патологии суставов также будет зависеть для каждого отдельного диагностического теста от выполняющего его специалиста. Например, опытный рентгенолог способен диагностировать β_2МА методом ЯМР надежнее. Следует также отметить, что результаты сцинтиграфии могут быть различными в зависимости от того, какой транспортный белок помечен, и этот метод малодоступен в США. Таким образом, несмотря на кажущуюся пригодность различных диагностических тестов в этих исследованиях, требуется дальнейшее подтверждение, а биопсия остается «золотым стандартом». В отдельном исследовании, которое изучало различия в локализации биопсий, было показано, что для выполнения биопсии с целью оценки патологического наличия β_2МА оптимален грудино-ключичный сустав [345].

Роль диализной мембраны

Для определения влияния диализных мембран на распространенность и степень β_2-микроглобулинемии было оценено 21 исследование, анализирующее роль одной или более мембран в клинических, биохимических и рентгенологических проявлениях β_2МА, которые отвечали критериям включения: 5 длительных проспективных исследований [346–350], 10 ретроспективных исследований [133, 330, 351–356] и 6 экспериментальных исследований, рассматривавших способность различных мембран удалять β_2-микроглобулин из крови в течение 1–5 диализных процедур [357–362]. Ни одно из этих исследований не было слепым. К сожалению, из 5 проспективных исследований только 3 были рандомизированы [346, 347, 350] и только 1 из них рассматривало клинические объективные и субъективные симптомы и имело адекватное последующее наблюдение [346]. Большинство исследований, оценивающих различные мембраны, прямо сравнивало исключительное или почти исключительное применение целлюлозных мембран типа купрофана с нецеллюлозными, полусинтетическими, высокоэффективными или высокопоточными (high-flux) диализаторами. Несколько исследований (но не все) продемонстрировали пользу нецеллюлозных мембран, по крайней мере по одному клиническому признаку («конечная точка» исследования, табл. 29), но из-за гетерогенности этих исследований сравнительный метаанализ целлюлозных мембран с другими мембранами оказался невозможен. Однако для одной «конечной точки» – распространенности синдрома карпального канала – мембраны из полиакрилнитрила превосходили купрофа-

Таблица 29. Влияние диализных мембран на развитие клинических или рентгенологических симптомов β_2-микроглобулинового амилоидоза

Автор, год	Дизайн исследования	Наблюдение	Мембраны	N	Процент больных с β_2МА	Размер эффекта (95% ДИ)*	Направление эффекта**	Методологическое качество***
Kuchle, 1996 [346]	Рандо	72 мес.	Купрофан	12	67% (8)	2,05 (от 0,37 до 3,73)	↑	
			Полисульфон	12	0% (0)			●
Kessler, 1992 [356]	Ретро	120–257 мес.	Купрофан	95	36% (34)	–0,54 (от –1,16 до 0,07)	↔	
			PAN	15	60% (9)			○
Van Ypersele, 1991 [363]	Ретро	5–17 лет (медиана 5,5 лет)	Купрофан	106	16% (17)	0,68 (от 0,15 до 1,22)	↑	
			PAN	115	5% (6)			○
Brunner, 1990 [352]	Ретро	108–204 мес. (медиана 132 мес.)	Купрофан	27	37% (10)	0,28 (от –0,36 до 0,92)	↔	
			PAN	27	26% (7)			○
Koda, 1997 [364]	Ретро	94 мес.	Купрофан	571	5% (28)	–0,38 (от –0,69 до –0,06)	↓	
			PMMA/PAN/PEPA/CTA	248	9% (23)			○
Schiffl, 2000 [365]	Ретро	136 ± 16 мес.	Купрофан	29	72% (21)	0,87 (от 0,33 до 1,40)	↑	
			Полисульфон/PAN/PMMA	60	35% (21)			○
Mioli, 1994 [366]	Ретро	66,5 мес.	Купрофан	37	27% (10)	0,45 (от –0,17 до 1,07)	↔	
			PAN/CR	43	14% (6)			○
Gonzalez, 1997 [367]	Ретро	70 ± 57 мес. (медиана ± SD)	Купрофан	63	41% (26)	0,49 (от 0,02 до 0,95)	↑	
			ПАПД	49	22% (11)			○
Benz, 1988 [330]	Ретро	44,4 мес. (среднее)	Купрофан	90	17% (15)	0,15 (от –0,36 до 0,67)	↔	
			ПАПД	61	13% (8)			○

Примечание. ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, CR – медно-аммиачное волокно, CTA – триацетат целлюлозы, PAN – полиакрилонитрил, PMMA – полиметилметакрилат, Рандо – рандомизированное проспективное контролируемое исследование, Ретро – ретроспективное контролируемое исследование, SD – стандартное отклонение, β_2МА – β_2-микроглобулиновый амилоидоз.

* Рассчитано ESRI. Размеры эффекта представлены в стандартизированной метрике d Hedges, которая показывает больший эффект дальнейшей удаленности d от zero. Если 95% доверительный интервал (ДИ) проходит через zero, размер эффекта незначимый.

** Суммарный размер эффекта указывает, были размеры эффекта значимо позитивные или негативные. Горизонтальная стрелка показывает, что результаты не были значимыми.

*** Для толкования применявшихся символов – см. *Методы анализа литературы.*

Таблица 30. Итоговые результаты влияния различных диализных мембран на сывороточные уровни β_2-микроглобулина

Мембрана	Длительные контролируемые исследования	Короткие контролируемые исследования	Ретроспективные исследования	Зондирующий метаанализ
Полисульфон	Одно исследование: положительный эффект [346]	Два исследования: положительный эффект [358, 361]. Одно исследование: NS [362]	Нет исследований	Разнородный
Полиметилметакрилат	Одно исследование: положительный эффект [350]. Одно исследование: NS [347]	Два исследования: NS [360, 362]. Одно исследование: положительный эффект [358]	Нет исследований	Разнородный
Полиакрилнитрил	Одно исследование: NS [348]	Два исследования: положительный эффект [361, 368]	Одно исследование: положительный эффект [133]. Одно исследование: NS [356]	Разнородный
ПАПД	Одно исследование: положительный эффект [349]	Нет исследований	Два исследования: положительный эффект [353, 355]. Два исследования: NS [354, 367]	Разнородный
Гемофан	Нет исследований	Два исследования: положительный эффект [358, 360]	Одно исследование: NS [351]	Разнородный

Примечание. Положительный эффект – статистически значимый эффект, интересующие мембраны имели более низкий сывороточный уровень β_2-микроглобулина, чем купрофан.

Отрицательный эффект – статистически значимый эффект, интересующие мембраны имели более высокий сывороточный уровень β_2-микроглобулина, чем купрофан.

Нет эффекта – статистически значимый, но без различий в сывороточных уровнях β_2-микроглобулина между интересующими мембранами и купрофаном.

NS – статистически незначимые результаты.

новые мембраны и при метаанализе [352, 356, 363]. Единственное проспективное рандомизированное контролируемое исследование [346] показало, что больные, диализируемые с применением полиакрилнитриловых мембран, имели меньшую частоту синдрома карпального канала, меньше костных кист и меньшую плотность плечевой кости при УЗ-исследовании по сравнению с больными, диализируемыми на купрофановых мембранах.

Пять длительных проспективных контролируемых исследований и семь ретроспективных исследований изучали влияние различных диализных мембран на сывороточные уровни β_2-микроглобулина. Их результаты и результаты зондирующего метаанализа суммированы в табл. 30. Вследствие малого числа исследований для каждой мембраны и разнородной природы результатов итоговые размеры эффекта не могли быть рассчитаны для большинства различных мембран. Три из четырех исследований, включая высококачественное рандомизированное контролируемое исследование, показали, что диализ с мембранами из полисульфона удаляет большее количество β_2-микроглобулина из сыворотки, чем диализ с мембранами из купрофана. Сообщается также, что ПАПД, Gambrane, Hemophan, PMMA и EVAL мембраны удаляли больше β_2-микроглобулина из крови во время диализа, чем диализ с мембранами из купрофана.

В сообщениях двух ретроспективных исследований не было значимых различий в распространенности синдрома карпального канала у ПАПД-больных по сравнению с ГД-больными с использованием купрофановых мембран [330, 367]. Одно ретроспективное исследование сообщило, что больные на ПАПД имели значимо более низкую частоту спондилоартропатии и костных кист, чем

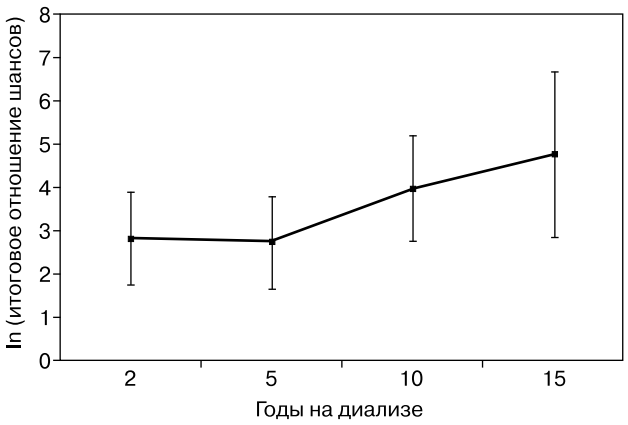


Рис. 13. Итоговое отношение шансов диагностики β_2-микроглобулинового амилоидоза в зависимости от продолжительности лечения диализом

больные на гемодиализе с использованием купрофановых мембран [367]. Сообщалось, что ПАПД приводил к более низким уровням сывороточного β_2-микроглобулина, чем гемодиализ с использованием купрофановых мембран. При интерпретации этих результатов следует учесть малое количество и низкое качество ПАПД-исследований.

Скрининг

Отсутствуют достаточно убедительные исследования, которые бы обращались к вопросу, как часто следует выполнять скрининговые обследования больных на β_2МА и нужно ли это делать вообще. Оптимальный подход для ответа на этот вопрос может дать проведение проспективного когортного исследования, в котором группу типичных больных с почечной недостаточностью следует наблюдать с момента начала поддерживающей диализной терапии и регулярно проводить скрининг на начало β_2МА. Только 1 исследование приблизилось к этому идеальному дизайну [369]. В нем 15 больных ретроспективно наблюдали в течение более 15 лет на диализе. Другие 16 исследований, обращавшихся к этому вопросу, являются перекрестными [334, 344, 345, 368, 370–380]. Они являются ретроспективными в том отношении, что они отбирали группы больных, которые были на гемодиализе в течение некоторого времени (время на диализе является ретроспективным), и затем проспективно исследовали их на субъективные и объективные симптомы β_2МА (обнаружение болезни является проспективным). Проблема этого проекта исследования состоит в том, что не может быть определена распространенность β_2МА, потому что неясно, когда точно у каждого больного начал развиваться β_2МА. При перекрестных исследованиях может определяться только распространенность болезни. Другая проблема этого дизайна исследования состоит в том, что оно может ненамеренно включать, скорее, особую группу больных – только тех, кто остался на диализе в течение длительного периода времени в том же самом центре (т. е. больные, которые умерли, переведены на трансплантацию почки или в другой центр, не включались в исследование). Таким образом, выводы из такого исследования не очевидны.

Без учета этих ограничений исследования при помощи метаанализа было рассчитано итоговое отношение шансов распространенности β_2МА. Отношение шансов 1,0 указывает на отсутствие вероятности болезни; чем больше отношение шансов, тем более вероятно, что все больные будут иметь данное заболевание. После 2 лет лечения гемодиализом итоговое отношение шансов составило 16,82 (95% ДИ, 5,75–49,17), после 5 лет – 15,32 (95% ДИ, 5,12–45,83), после 10 лет – 51,85 (95% ДИ, 15,11–177,86), после 15 лет – 114,13 (95% ДИ, 16,49–789,96). Натуральный логарифм (ln) итогового отношения шансов изображен в виде графика в зависимости от времени лечения диализом на рис. 13. Эти результаты в комбинации с анализом эффективности лечения β_2МА можно использовать, чтобы определить, когда следует начинать скрининговое обследование на β_2МА. Однако скрининг на β_2МА становится целесообразным при наличии эффективной терапии этого осложнения.

Терапия

К сожалению, ограниченное количество исследований, ни одно из которых не является контролируемым и все – с коротким периодом наблюдения, учитывая медленное прогрессирование болезни, может оценивать эффективность специфической терапии. Семь исследований оценивали в качестве терапии трансплантацию почки [351, 381–386], два исследования выполнены до и после трансплантации [383, 384]. Как ожидалось, трансплантация почки привела к более низким сывороточным уровням β_2-микроглобулина. Кроме того, улучшилась подвижность суставов, уменьшились боли в костях рентгенологические картина и проявления спондилоартропатии не изменились, что заставляет предположить, что депозиты не регрессируют. Терапия преднизоном уменьшила боли в костях и улучшила подвижность в суставах, однако только в одном небольшом исследовании удовлетворяла всем критериям включения [384]. Исследование, описывающее 11 больных, перенесших хирургическое удаление амилоидных отложений, продемонстрировало улучшение подвижности суставов и уменьшение костных болей, хотя сроки наблюдения были короткими [387]. Два других исследо-

вания оценивали использование β_2-микроглобулин-абсорбирующих колонок, устанавливаемых последовательно на стандартном диализе [388, 389]. Эти колонки снизили сывороточные уровни β_2-микроглобулина, но клинические симптомы не оценивались. Ясно, что этих данных недостаточно и их нужно считать предварительными вследствие малого объема выборки и лимитированных сроков наблюдения. Кроме того, ни одно из исследований не сообщило об использовании слепых методов контроля, что указывает на реальные погрешности измерения. Еще одно затруднение интерпретации этих исследований – различие «конечных точек», оцениваемых в разных исследованиях. Таким образом, эти исследования показывают, что трансплантация почки – единственный эффективный метод терапии β_2МА. Однако, учитывая, что функционирующий почечный трансплантат является предпочтительным видом терапии почечной недостаточности и по ряду других причин, маловероятно, что трансплантация будет выполняться только ради лечения β_2МА. По этой причине Рабочая группа не рекомендует выполнять рутинный скрининг больных на наличие β_2МА.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Отсутствие качественных исследований в этой области может отражать как медленно прогрессирующий характер болезни, так и противоречия между клиническими симптомами и морфологической картиной болезни. Все эти факторы создают значительные ограничения для получения качественных результатов. Кроме того, отмечались значительные погрешности при отборе больных, и очень мало исследований имели адекватный и тщательный контроль. Таким образом, убедительность доказательства, поддерживающего эту рекомендацию, недостаточна.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Рабочая группа согласна с тем, что β_2МА – важная причина костно-мышечных проблем у диализных больных. Рабочая группа также согласна с тем, что многие из доступных диагностических методов могли бы доказать наличие β_2-микроглобулинового амилоида, как это может обычное клиническое обследование, хотя истинная специфичность и чувствительность доступных диагностических тестов неизвестны. Данные, оценивающие диализные мембраны, имеют субоптимальное качество; однако Рабочая группа убеждена, что эти данные подтверждают результаты наблюдений, что некупрофановые мембраны могут замедлить прогрессирование болезни. Несостоятельность заключительных данных в поддержку применения нецеллюлозных диализных мембран или перитонеального диализа привела в настоящее время Рабочую группу к рекомендации, что нецеллюлозные мембраны следует использовать только у больных, сроки лечения диализом у которых больше 2 лет, поскольку это, вероятно, самый ранний срок появления признаков β_2МА. Однако могут быть и другие причины использования нецеллюлозных мембран, такие, как проблемы, связанные с биосовместимостью. Необходимо продолжать исследования мембран или диализных методов, которые более эффективно удаляют β_2МА. Рутинный скрининг на β_2МА не рекомендуется, поскольку единственным потенциальным методом лечения является трансплантация почки и маловероятно, что трансплантация будет выполняться только ради лечения β_2МА.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Безусловно, оправданы долгосрочные исследования различных диализных мембран и других новых видов лечения. Однако также требует дальнейшего изучения основной механизм патогенеза болезни с целью разработки более специфических видов лечения.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. ПЕРЕГРУЗКА АЛЮМИНИЕМ И АЛЮМИНИЕВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ХЗП

11.1. Чтобы предотвратить алюминиевую интоксикацию, следует избегать регулярного приема алюминийсодержащих препаратов и поддерживать концентрацию алюминия в диализате на уровне <10 мкг/л (ДОКАЗАНО).

11.1а. Больные с ХЗП, принимающие алюминийсодержащие препараты, не должны одновременно принимать соли лимонной кислоты (ДОКАЗАНО).

11.2. Чтобы оценить воздействие алюминия и риск алюминиевой интоксикации, следует измерять сывороточные уровни алюминия не реже 1 раза в год, а у лиц, принимающих алюминийсодержащие препараты, каждые 3 месяца (МНЕНИЕ).

11.2а. Базовые уровни сывороточного алюминия должны быть <20 мкг/л (МНЕНИЕ).

11.3. Дефероксаминовый тест (ДФО) следует выполнять, если увеличены сывороточные уровни алюминия (60–200 мкг/л); имеются клинические симптомы алюминиевой интоксикации (табл. 31); или перед операцией удаления паращитовидных желез у больных, подвергавшихся воздействию алюминия (ДОКАЗАНО) (алгоритмы 6 и 7).

11.3a. Тест выполняется посредством инфузии 5 мг/кг ДФО во время последнего часа диализной процедуры с определением сывороточного алюминия до инфузии ДФО и через 2 дня перед следующей диализной процедурой (МНЕНИЕ).

11.3b. Тест считают положительным, если прирост сывороточного алюминия составляет 50 мкг/л (МНЕНИЕ).

11.3c. ДФО-тест не должен проводиться, если сывороточные уровни алюминия >200 мкг/л, чтобы избежать нейротоксичности, вызванной ДФО (МНЕНИЕ).

11.4. Наличие алюминиевой болезни кости можно предвидеть, если сывороточный алюминий повышается на 50 мкг/л после ДФО-теста в комбинации с плазменными уровнями интактного ПТГ <150 пг/мл (16,5 пмоль/л) (МНЕНИЕ). Однако «золотым стандартом» для диагноза алюминиевой болезни кости остается биопсия кости, показывающая положительное окрашивание поверхности кости на алюминий (>15–25%) при помощи специальной краски и часто картину адинамической кости или остеомаляции (ДОКАЗАНО).

ВВЕДЕНИЕ

Алюминий широко распространен в природе, но большинство солей алюминия почти нерастворимо. Более того, только очень маленькая фракция попавшего в организм алюминия абсорбируется; это малое количество обычно экскретируется почками, так что содержание алюминия в организме не увеличивается. Когда почечная функция заметно снижена или отсутствует, способность экскретировать алюминий очень мала или отсутствует, и он может медленно накапливаться. Если алюминий присутствует в диализате, он поступает в организм непосредственно через диализную мембрану, и тип развивающегося синдрома зависит от скорости и величины аккумуляции алюминия. Различные синдромы алюминиевой интоксикации сначала были выявлены у диализных больных, но они могут встречаться и у больных с 4-й и 5-й стадий ХЗП, еще не леченных диализом. Из-за разрушительной природы и трудностей ведения алюминиевой интоксикации важно, чтобы ее клинические симптомы распознавались параллельно с биохимическими методами ее верификации. Эти проблемы стали существенно менее распространенными в связи с более редким использованием алюминиевых гелей в качестве фосфат-связывающих препаратов и с надлежащей очисткой диализата; тем не менее алюминиевая интоксикация встречается и до сих пор. Необходимо учитывать способы должного контроля и соответствующие диагностические процедуры, необходимые для идентификации различных синдромов алюминиевой интоксикации.

ОБОСНОВАНИЕ

Алюминиевая интоксикация встречается у диализных больных или больных с ХЗП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (стадии 4 и 5 ХЗП), потому что алюминий, всасываемый из кишечника или поступающий в организм из диализата или другим парентеральным путем [390], не экскретируется или неадекватно экскретируется больными почками [391, 392]. Алюминий, накапливающийся у диализных больных, плохо удаляется диализом, потому что 90% алюминия в организме связано с плазменными белками (прежде всего трансферрин [393, 394]). Алюминий, поступающий в организм, накапливается в различных тканях, включая кости, головной мозг, паращитовидные железы и другие органы [395, 396]. Такое накопление алюминия может оказывать токсический эффект с несколькими отчетливыми синдромами, которые зависят от скорости и величины алюминиевой нагрузки. Первой была описана диализная энцефалопатия (или диализная деменция) [397, 398]. Алюминий был тогда признан причиной «диализной остеомаляции с переломами» (связанная с алюминием болезнь кости) [398–400], а также микроцитарной анемии, развивающейся без дефицита железа [401–403]. Молниеносный вариант диализной энцефалопатии, названный «острой алюминиевой нейротоксичностью», встречается при внезапном значительном повышении сывороточных уровней алюминия и обычно фатален [404, 405]. Эти нарушения кратко описаны ниже. Разработка и доступность метода точного измерения следовых количеств алюминия в биологических жидкостях и тканях [406] позволяет обнаруживать эти нарушения, и эта методика дает возможность идентифицировать повышенное содержание алюминия в организме (табл. 31 и алгоритм 7).

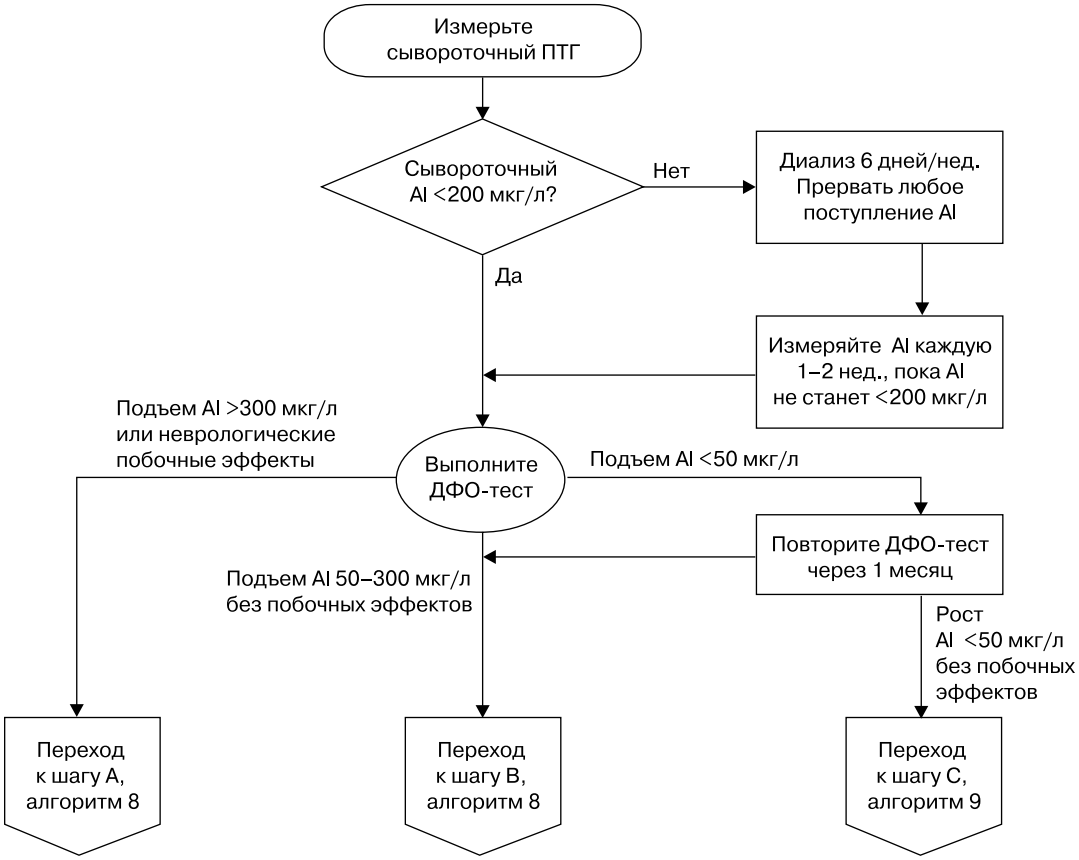
Острая алюминиевая нейротоксичность. Острая алюминиевая нейротоксичность диагностируется на

Таблица 31. Нарушения, связанные с интоксикацией алюминием: характеристика, причины и анализ лечения

Состояние	Характеристика (клинический диагноз)	Причины	Ведение	Особенности лечения
Острая алюминиевая нейротоксичность	Острый неврологический синдром с измененным сознанием, судорогами, комой. Обычно прогрессирует и заканчивается смертью	1. Al в диализате >200 мкг/л 2. ГД-больные с заметной Al-нагрузкой (P_{Al} >200 мкг/л), леченные ДФО, 20–40 мг/кг 3. Больные с 4-й и 5-й стадиями ХЗП, которые потребляют Al-содержащие препараты ***плюс*** соли-цитраты*	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л Ежедневный диализ High-flux диализаторы Следовать алгоритмам для ДФО-теста и лечения ДФО	Стандартное ведение ***плюс:*** **Причина 2:** прекратить ДФО до P_{Al} <200 мкг/л **Причина 3:** отказ от любых цитратов*
Диализная энцефалопатия	Подострый синдром с патологией речи, нарушенной ориентацией в пространстве, измененным сознанием, судорогами. Характеризуется периодичностью и ухудшается транзиторно после диализа. Обычно медленно прогрессирует	1. Al в диализате >30–40 мкг/л (с Al в диализате 100–200 мкг/л симптомы появляются быстрее и прогрессируют более быстро) 2. Редко возникает только при поступлении Al через рот, но прием Al-содержащих средств может ускорить ее появление	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л High-flux диализаторы Следовать алгоритмам в отношении необходимости ежедневного диализа, ДФО-теста и лечения ДФО	Измерять уровень плазменного Al до проведения ДФО-теста Специфические электроэнцефалографические признаки могут помочь в диагнозе (см. текст)
Алюминиевая болезнь кости	Неожиданное появление: костных болей, переломов костей, проксимальной мышечной слабости (диагноз по биопсии кости: предварительная оценка по результатам ДФО-теста и уровню интактного ПТГ)	1. Al в диализате >30–40 мкг/л (с более высокими уровнями Al симптомы появляются быстрее) 2. Прием Al-содержащих средств может ускорить ее развитие	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л High-flux диализаторы Следовать алгоритмам в отношении необходимости ежедневного диализа, ДФО-теста и лечения ДФО	Измерять уровень плазменного Al до проведения ДФО-теста Может сосуществовать с диализной энцефалопатией, особенно когда Al в диализате >30–40 мкг/л
Гиперкальциемия	Поиск может выявить и другие признаки Al-токсичности, если гиперкальциемия появляется в отсутствии любого из следующих состояний: высокие уровни интактного ПТГ (например, когда интактный ПТГ >500 пг/мл) или терапия витамином D	1. Al в диализате >30–40 мкг/л 2. Прием Al-содержащих препаратов 3. Сывороточный Ca может расти быстро при применении ФСП на основе Ca – вероятно, манифестация низкообменной кости	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л Следовать алгоритмам в отношении необходимости ежедневного диализа, применения high-flux диализаторов, ДФО-теста и лечения ДФО	Гиперкальциемия может быстро поддаваться применению диализата с низким содержанием Ca (2,0–2,5 мэкв/л)
Микроцитарная анемия	Когда имеет место микроцитоз с отсутствием дефицита железа, отсутствием ответа на терапию препаратами железа	1. Al в диализате >30–40 мкг/л 2. Прием Al-содержащих препаратов (редко единственный источник Al-нагрузки)	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л High-flux диализаторы Следовать алгоритмам в отношении необходимости ежедневного диализа, применения high-flux диализаторов, ДФО-теста и лечения ДФО	Алюминиевая нагрузка может увеличивать потребность в эритропоэтине, но величина этого эффекта недостаточно документирована
Перегрузка алюминием	Бессимптомная (по определению). Определяется анализом содержания алюминия в кости или характерным, но произвольным ростом P_{Al} после ДФО-теста	1. Al в диализате >20–40 мкг/л 2. Прием Al-содержащих препаратов	Измерить плазменный Al Прекратить поступление Al Al в диализате <5 мкг/л High-flux диализаторы Следовать алгоритмам в отношении необходимости применения high-flux диализаторов, ДФО-теста и лечения ДФО	Могут быть едва различимые нарушения со стороны ЦНС Может отвечать на отмену всех видов контакта с алюминием Лечение ДФО требуется редко

Примечание. P_{Al} – алюминий плазмы, ДФО – десфераль, ЦНС – центральная нервная система, ГД – гемодиализ.

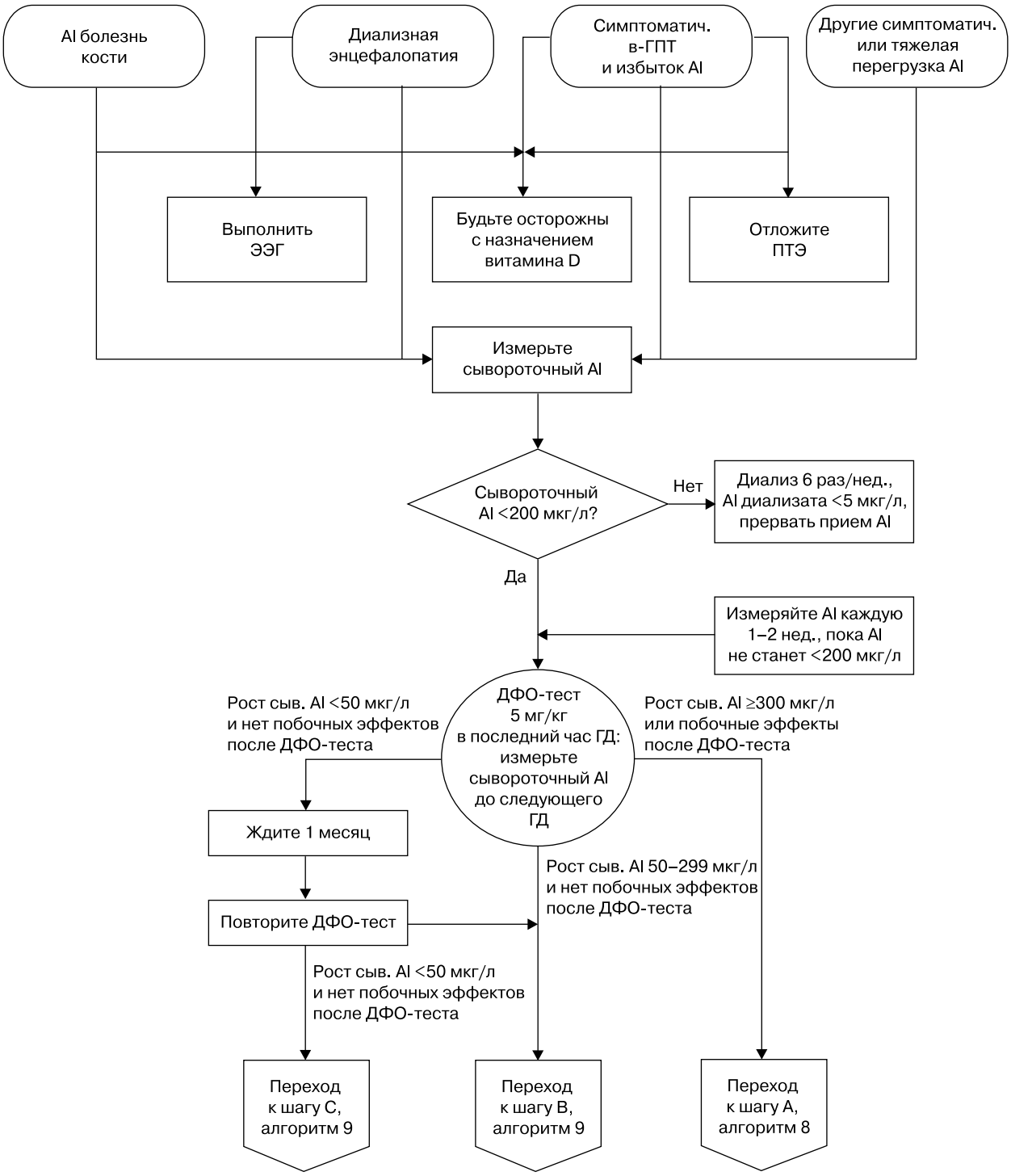
* Источником цитрата могут быть Бицитра™, раствор Шохла, АлкаЗельцер™, цитрат кальция или избыточное потребление цитратсодержащих соков.



Алгоритм 6. Оценка алюминиевой нейротоксичности

основании клинических симптомов и повышения плазменных уровней алюминия до 400–1000 мкг/л. Она является результатом загрязнения диализата алюминием, часто с уровнями 150–1000 мкг/л. Как правило, симптомы заболевания развиваются у пациентов одного диализного центра одновременно. У них возникает возбуждение, спутанность сознания, миоклонические судороги и большие моторные припадки; за этими симптомами часто следуют кома и смерть [404, 405]. Синдром может также развиваться у больных с 3–4-й стадиями ХЗП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), когда им назначают алюминиевые гели (для контроля гиперфосфатемии) *плюс* цитрат (лимоннокислый) натрия (Бицитра™ или раствор Шохла) для коррекции метаболического ацидоза [407, 408]. Различные цитратные соли, включающие лимонную кислоту, лимоннокислый натрий или лимоннокислый кальций, заметно усиливают всасывание алюминия в кишечнике [171, 409, 410]. Острая алюминиевая нейротоксичность может также появиться у больных с большой алюминиевой нагрузкой организма вскоре после начала лечения ДФО в дозах 20–40 мг/кг [411, 412]. Когда острая алюминиевая нейротоксичность развивается вследствие (1) очень высоких уровней алюминия в диализате или (2) приема алюминиевых гелей и цитратных солей, больные с выраженными симптомами умирают [404, 405, 407, 408]. Когда синдром развивается у больных, перегруженных алюминием, получавших ДФО, он может закончиться фатально; однако если лечение ДФО было прекращено на несколько недель и возобновлено с применением более низких доз, пациенты выживали [411, 412].

Диализная энцефалопатия. Диализная энцефалопатия – коварное нарушение с симптомами, обычно появляющимися после лечения диализом в течение 12–24 месяцев или даже более [397, 398]. Начальные симптомы включают едва заметные изменения личности и прогрессирующее нарушение речи, характеризующееся заиканием, запинанием и замедлением речи или даже полной неспособностью говорить [413]. Моторные расстройства включают подергивания, миоклонические судороги и моторную апраксию (нарушение целенаправленных движений). Часто наблюдаются слуховые и визуальные галлюцинации, пространственная дезориентация и параноидальное поведение. Эти симптомы могут широко варьировать, и характерно их усиление вскоре после диализа. Со временем симптомы становятся



Алгоритм 7. Оценка нарушений, связанных с алюминием: анализ ДФО-теста и последующего лечения ДФО

стойкими и усиливаются, появляются судорожные припадки, и большинство нелеченых больных умирают в течение 6–12 месяцев после появления симптомов [397]. Единственным характерным лабораторным признаком является значительное повышение алюминия плазмы, обычно 150–350 мкг/л. Результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) отличаются от генерализованного замедления, отмеченного при метаболической энцефалопатии, связанной с другими причинами. Диагноз этих неврологических нарушений основывается на клинической настороженности, обнаружении повышенных плазменных уровней алюминия и особенностях данных ЭЭГ. Новые случаи этого синдрома исчезли после внедрения современной водоочистки.

Болезнь кости, связанная с перегрузкой алюминием. Первоначально болезнь кости, связанная с перегрузкой алюминием, была описана в некоторых отдельных географических областях Великобритании и США [399, 414]; было подозрение на алюминиевую интоксикацию, потому что у многих больных развивались клинические признаки диализной энцефалопатии [399, 414]. Эпидемиологические обследования показали, что это нарушение – которое проявлялось болями в костях, характерной «раскачивающейся» походкой (как утка), проксимальной мышечной слабостью и переломами костей [401] – было связано с уровнями алюминия в диализате выше 100 мкг/л [400]. Заболевание было ограничено отдельными географическими областями, а загрязненный алюминием диализат считали единственным источником алюминиевой нагрузки. Позже спорадические случаи появились в диализных центрах, где повышенные уровни алюминия в диализате никогда не обнаруживались [415, 416], и было показано, что малые количества алюминия абсорбировались из принимаемых внутрь алюминиевых гелей [417]. Такие спорадические случаи алюминиевой болезни кости стали нечастыми, с тех пор как использование алюминиевых гелей было прекращено или была существенно уменьшена их доза [14, 418].

У пациентов с болезнью кости, связанной с перегрузкой алюминием, часто отмечается гиперкальциемия [419, 420] и непостоянно повышенные уровни ПТГ, особенно определяемые старыми тестами С-терминального или срединного участка ПТГ [420, 421]. Некоторые из этих больных имели рентгенографические признаки субпериостальных эрозий и ухудшение клинической картины после паратиреоидэктомии. Биопсия кости продемонстрировала картину, типичную для болезни кости, связанной с алюминием, и к таким больным применялся термин *псевдогиперпаратиреоз* [421]. Другие наблюдения документировали появление/ухудшение костных симптомов при уменьшении уровня ПТГ или за счет операции на паращитовидных железах [422], или в результате лечения активными стеролами витамина D [312, 423].

Продолжаются поиски непрямых методов диагностики болезни кости, связанной с перегрузкой алюминием. У больных с таким осложнением плазменные уровни алюминия были увеличены обычно выше 100 мкг/л; однако подобные уровни обнаруживались и у многих больных при отсутствии болезни кости, доказанной биопсией [14, 424]. Чтобы идентифицировать пациентов с алюминиевой болезнью кости, был внедрен инфузионный тест ДФО, использующий ДФО в дозах 20–40 мг/кг [425, 426]. Результаты указывают на то, что повышение алюминия больше коррелировало с общим содержанием алюминия в кости, чем с долей окрашенной на алюминий поверхности [427, 428], и что эта доля, превышающая 15–25%, демонстрирует тесную связь с клиническими симптомами и с биопсийными признаками сниженного образования кости и даже остеомаляции – гистологическими признаками алюминиевой болезни кости [319, 429, 430].

Демографические исследования показали, что комбинация прироста плазменного алюминия после теста ДФО и снижение уровня интактного ПТГ ниже 150 пг/мл (16,5 пмоль/л) обеспечили лучшую чувствительность и специфичность в предсказании алюминиевой болезни кости, чем только тест ДФО [426, 431]. Также обнаружено, что чувствительность теста ДФО существенно уменьшалась у больных, не контактировавших с алюминием в течение 6 месяцев или более продолжительных сроков [431]. Большинство данных указывает, что уровни алюминия плазмы отражают только недавно всосавшийся алюминий [432].

Стало проблематичным использование теста ДФО. Отдельные сообщения документировали длительную потерю зрения из-за офтальмологических осложнений после теста ДФО в дозе 40 мг/кг [433, 434]. Кроме того, как отмечено ниже в «Лечении алюминиевой интоксикации», использование ДФО в дозе 20–40 мг/кг было связано с молниеносным и фатальным мукоромикозом у недопустимого числа диализных больных [435]. Как результат, появилось нежелание использовать тест ДФО в дозе 40 мг/кг, и были оценены меньшие дозы ДФО [436–438].

При использовании токсических методов лечения, особенно таких, при которых возможны неврологические нарушения со смертельным исходом и характеризующиеся высокой частотой поражений кости, предпочтительна профилактика алюминиевой интоксикации. Для такой профилактики важными являются регулярный контроль плазменных уровней алюминия и определение алюминия в диализате.

Убедительность доказательств

Существуют убедительные доказательства того, что загрязнение диализата алюминием приводит к разрушительным неврологическим и скелетным расстройствам. Однако эти сообщения оценивали не проспективные и не рандомизированные исследования. Очевидно также, что такие исследования никогда не могут быть проведены.

- **Плазменные уровни алюминия и частота их измерения.** Ранние исследования измерения сывороточного алюминия у диализных больных показали, что плазменные уровни алюминия отражают относительно недавний контакт больного с алюминием [395, 439]. Демографические исследования, основанные на однократном измерении сывороточного алюминия, не обеспечивают информации по оптимальной частоте контроля сывороточных уровней алюминия. Цель контроля плазменных уровней алюминия состоит в том: (1) чтобы идентифицировать чрезмерное потребление алюминия или избыточное всасывание у отдельных больных *или* (2) чтобы распознать случайное загрязнение диализата алюминием. По последним сообщениям, часто аварии с загрязнением алюминием диализата обнаруживались по появлению неврологических расстройств у диализных больных [405, 440, 441]; часто смертельные исходы наблюдались раньше обнаружения источника или коррекции ситуации. В таких случаях уровни алюминия в диализате были заметно увеличены (>200 мкг/л). Хотя уровни алюминия высоки, для обнаружения проблемы недостаточен только его контроль в диализате, поскольку этот показатель может меняться изо дня в день. Двухкратный ежегодный контроль плазменного алюминия был бы способен обнаружить медленное накопление алюминия вследствие пероральной абсорбции или «умеренного» загрязнения диализата (уровни алюминия в диализате 20–40 мкг/л). Косвенное доказательство может быть получено из исследований, показавших прирост плазменных уровней алюминия при приеме алюминиевых гелей, или из исследований плазменных уровней алюминия после прекращения приема алюминиевых гелей. Эти исследования показали, что сывороточные уровни изменяются очень мало за 2–3 недели приема внутрь алюминиевых гелей (когда отсутствует потребление цитрата). Проспективное, контролируемое исследование у детей и совершеннолетних лиц, леченных перитонеальным диализом [442], которым измеряли уровни алюминия с 2-месячным интервалом, показало медленное увеличение базального (или нестимулированного) сывороточного алюминия от 22,4 ± 30 до 57,8 ± 13 мкг/л после 12 месяцев потребления гидроокиси алюминия в дозе 30 мг/кг массы тела – доза, которую считают «безопасной» у детей с ХЗП [443]; это контрастирует со снижением сывороточного алюминия от 21,6 ± 2,3 до 13,2 ± 1,3 мкг/л в группе пациентов, получавших только карбонат кальция [442]. В группе пациентов, получавших алюминиевые гели, плазменные уровни алюминия значимо увеличились через 4 месяца ($P < 0,05$) по сравнению с группой пациентов, не принимавших алюминиевые гели ($P < 0,05$). Это исследование показало, что «безопасные» и «низкие» дозы гидроокиси алюминия были не в состоянии предотвратить значимый рост плазменного интактного ПТГ и щелочной фосфатазы и ухудшение гиперпаратиреоидной болезни кости по биопсийным данным в повторном исследовании через 13 месяцев. Такие данные предполагают, что измерение плазменного алюминия с 6-месячным интервалом способно обнаружить перегрузку алюминием вследствие применения пероральных алюминиевых гелей.
- Изменения сывороточного алюминия после прекращения приема алюминиевых гелей обеспечивают информацию относительно того, как быстро падают сывороточные уровни алюминия после того, как они были увеличены. У 32 гемодиализных больных плазменный алюминий снизился от 105 ± 21 до 34 ± 11 мкг/л спустя 8 месяцев после прекращения приема алюминиевых гелей; снижение было медленным, а величина снижения составила 67,3 ± 5,1% от «начальных» уровней через 8 месяцев [203]. В другом исследовании у 13 больных измеряли сывороточные уровни алюминия с 6-месячным интервалом [444]. Сывороточные уровни алюминия достигали 66 мкг/л во время приема алюминиевых гелей и упали ниже 20 мкг/л через 6 месяцев у всех, кроме 1 больного, который «потреблял большие дозы $Al(OH)_3$».
- **Прием алюминиевых гелей и токсичность алюминия.** Существует ли эффективная и безопасная доза алюминиевых гелей для длительного применения? Безопасность алюминиевых гелей невозможно оценить, если нет уверенности, что диализат не содержит алюминия. Распространенность связанной с алюминием болезни кости заметно умень-

шилась за последние 10–15 лет в связи с увеличением применения безалюминиевых фосфат-связывающих средств в комбинации с распространением систем водоочистки, используемых для приготовления диализата [14, 418]. В крупном демографическом исследовании 289 больных сообщается, что кумулятивная доза алюминия – непрерывная переменная – предсказывала риск развития алюминиевой болезни кости по сравнению с другой патологией кости, основываясь на общем потреблении 1 кг гидроокиси алюминия (эквивалентно 2 капсулам Alucap™ трижды в день в течение 1 года) [59]. Одно исследование 17 больных, в котором посмертно оценивали костную систему, показало тесную корреляцию (r = 0,80) между содержанием алюминия в кости и кумулятивным потреблением алюминиевых гелей [445]. Результаты другого исследования, включавшего 92 диализных больных, которым выполнили биопсию кости, также показали тесную взаимосвязь между содержанием алюминия в кости и общим потреблением $Al(OH)_3$ (r = 0,83) [446]; кроме того, костные уровни алюминия были тривиально увеличены у диализных больных, которые никогда не принимали внутрь алюминиевые гели. В этих сообщениях [445, 446] обнаружение алюминиевой болезни кости было ограничено больными с очень высокой кумулятивной дозой алюминиевых гелей; последняя была связана с продолжительностью лечения диализом. В группе из 253 итальянских гемодиализных больных, принимавших внутрь гидроокись алюминия, была относительно тесная зависимость между сывороточными уровнями алюминия и костным содержанием алюминия; 93% больных с сывороточными уровнями алюминия выше 60 мкг/л имели содержание алюминия в кости выше 60 мкг/кг «сухого веса» МТ (массы тела) [447]. Исследование у детей и совершеннолетних лиц на ПАПД [442] представило доказательства аккумуляции алюминия, основываясь на результатах инфузионного теста ДФО (в дозе 40 мг/кг МТ), спустя только 1 год применения «низких доз» алюминиевых гелей; таким образом, прирост сывороточного алюминия после ДФО-теста вырос от 58 ± 65 мкг/л до 206 ± 153 мкг/л. Эти данные подчеркивают риск приема алюминиевых гелей в течение любого отрезка времени. Если все же есть необходимость в приеме алюминиевых гелей, следует быть осторожным, чтобы избегать сопутствующего приема любых составов, содержащих цитрат, из-за сильного влияния цитрата на усиление абсорбции алюминия [409]. Такой прием трудно контролировать, поскольку несколько отпускаемых без рецепта препаратов содержат цитрат (например, AlkaSeltzer™ или Citracal™); они могут использоваться больными из-за незнания этих особенностей [317].

- **Контроль сывороточного алюминия и распознавание алюминиевой интоксикации.** Представляем данные одного исследования по контролю содержания сывороточного алюминия, проводимого дважды в год в течение 4-летнего периода (1984–1987) [444]. В бельгийских диализных центрах с «незначительным загрязнением диализата алюминием» исследовано 1193 диализных больных; с 1986 года концентрации алюминия в воде были постоянно ниже 3 мкг/л. Анализ данных включал индивидуальные измерения сывороточного алюминия для каждого больного, а не их средние значения. В подгруппе из 77 больных, которым была выполнена биопсия кости, у 31% доказана алюминиевая болезнь кости. При содержании алюминия в сыворотке 60 мкг/л чувствительность и специфичность для обнаружения алюминиевой болезни кости составила 82 и 86% соответственно. Среди больных всей группы у 6 была по клиническим признакам и отклонениям на ЭЭГ диагностирована диализная энцефалопатия. Медиана сывороточного алюминия у больных с диализной энцефалопатией составила 121 мкг/л (диапазон 15–462 мкг/л) по сравнению с 42 мкг/л (диапазон 4–140 мкг/л) в согласованной контрольной группе. Большинство больных в течение некоторого времени уже лечились диализом перед началом измерений уровня сывороточного алюминия.
- **Инфузионный тест ДФО как прогностический критерий алюминиевой болезни кости.** Из-за побочных эффектов с тестом ДФО в дозах 20–40 мг/кг МТ [433, 434, 448] их применение стали избегать в пользу более низких [436–438]. Тесты ДФО в дозе 10 и 5 мг/кг МТ проводились 77 гемодиализным больным с обязательным проведением биопсии кости; пациенты происходили из европейских стран, Северной Африки и Южной Америки. Обе дозы вводились 71 больному с альтернирующим порядком назначения 2 доз. Показания для биопсии кости включали сывороточный уровень алюминия выше 60 мкг/л,

или наличие клинических и рентгенологических симптомов остеодистрофии у лиц с сывороточным алюминием ниже 60 мкг/л, или необходимость в лечении кальцитриолом, или в паратиреоидэктомии по результатам биохимических параметров. Основываясь на химическом содержании алюминия в кости >15 мкг/г влажного веса вместе с положительным окрашиванием на алюминий (>0%), 57 пациентов были классифицированы как имеющие алюминиевую перегрузку; 15 – алюминиевую болезнь кости (окрашивание на алюминий >15% поверхности кости и скорость образования кости (СОК) ниже нормы). При использовании ДФО в дозе 5 мг/кг МТ комбинация интактного ПТГ <150 пг/мл (16,5 пмоль/л) и прироста сывороточного алюминия >50 мкг/л имела чувствительность 87% и специфичность 95% для выявления АБК. Использование дозы ДФО 10 мг/кг не дало каких-либо преимуществ.

- Несколько исследований оценивали диагностические возможности низких доз ДФО, но не сравнивали результаты с данными биопсии кости. Прирост сывороточного алюминия оценивали после 2 тестов ДФО (30 мг/кг) и общей дозы 500 мг у 22 гемодиализных больных: более низкая доза была столь же эффективна для обнаружения доказательств алюминиевой перегрузки, как и более высокая доза [449]. Другие сообщения представили еще более низкие дозы ДФО: дозы 0,5; 2,5 и 5,0 мг/кг назначались 5 больным с сывороточными уровнями алюминия выше 40 мкг/л, спустя 44 часа подсчитывали изменения общего и ультрафильтруемого алюминия [437]. Общий и ультрафильтруемый алюминий рос с каждой дозой, предполагая достоверное тестовое значение даже самой низкой дозы. Другое исследование описало повторное применение доз 0,5 мг/кг, продемонстрировав значительное связывание алюминия хелатными комплексами при применении этой так называемой минидозы [438].

ОГРАНИЧЕНИЯ

Доказательства того, что алюминий абсорбируется из гидроокиси алюминия и других алюминийсодержащих составов, являются косвенными; однако методика измерения истинной алюминиевой абсорбции с использованием устойчивого изотопа и масс-спектроскопии является очень дорогой, что ограничивает ее доступность, и, вероятно, выполнена на очень малом числе больных. Тесная взаимосвязь между кумулятивным потреблением алюминия и накоплением алюминия скелетом, наряду со снижением распространенности алюминиевой болезни кости после уменьшения использования алюминиевых гелей, обеспечивает только косвенное, но убедительное доказательство для рекомендации не применять алюминиевые гели в качестве фосфат-связывающих препаратов, за исключением очень коротких периодов времени.

Реальное снижение распространенности алюминиевой болезни кости и очевидное исчезновение этой проблемы в диализных отделениях, где алюминиевые гели не применяются как фосфат-связывающие препараты, делают эту проблему неактуальной.

Проспективное сравнение алюминиевых гелей и фосфат-связывающих препаратов на основе кальция было выполнено на малом числе больных и было ограничено 1 годом терапии [442]. Также исследования, которые показали тесную корреляцию между количеством принятого внутрь алюминия и присутствующим в кости на аутопсии [445] или на биопсии [447], не были проспективными.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Понимание различных проявлений алюминиевой токсичности всеми провайдерами здравоохранения сделает возможным раннее распознавание алюминиевой нагрузки и алюминиевой интоксикации у больных с ХЗП. Это даст возможность более ранней диагностики и лечения синдромов алюминиевой интоксикации, способствуя, таким образом, снижению заболеваемости и нетрудоспособности. Использование рекомендованной низкой дозы для теста ДФО минимизирует любой риск побочных эффектов теста. Лучшая безопасность должна привести клиницистов к использованию теста ДФО с большей уверенностью при тех клинических состояниях, когда он может быть полезным или необходимым. Благодаря соответствующему контролю плазменных уровней алюминия и интерпретации этих значений раньше распознается алюминиевая перегрузка и больше возможность предупреждать возникновение алюминиевой интоксикации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Длительные исследования с измерением сывороточного алюминия с 6-месячным интервалом от начала диализа, объединенные с последующим тестом ДФО и биопсией кости у случайно отобранных пациентов, и выборкой больных с повышенными сывороточными уровнями алюминия >40 мкг/л

могли бы обеспечить информацию по «пиковым» уровням алюминия, при которых может быть риск алюминиевой перегрузки или развития алюминиевой болезни кости.

Были бы полезны длительные экспериментальные исследования самых низких доз алюминиевых гелей, которые остаются «наиболее мощными» из фосфат-связывающих препаратов. Такое назначение, тем не менее, почти наверное нуждалось бы в комбинации с другим типом фосфат-связывающих средств.

Были бы полезны крупные проспективные долговременные экспериментальные исследования применения «низких доз» алюминиевых гелей в качестве фосфат-связывающих препаратов. Чтобы доказать ту точку зрения, что низкие дозы алюминия являются безопасными (а сторонники этой идеи остаются), должны проектироваться соответствующие испытания. Вопрос о том, могли бы низкие дозы алюминиевых гелей быть эффективными и безопасными, когда их дают в комбинации с постоянными минидозами ДФО [438], было бы полезно рассмотреть для будущего проспективного исследования, особенно с учетом растущей обеспокоенности потенциальными осложнениями кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. ЛЕЧЕНИЕ АЛЮМИНИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (АЛГОРИТМЫ 8 И 9)

12.1. У всех больных с исходными уровнями алюминия плазмы >60 мкг/л положительным тестом ДФО или клиническими симптомами алюминиевой интоксикации (рекомендация 11, табл. 31) следует выявить и устранить источник поступления алюминия (МНЕНИЕ).

12.2. У больных с симптомами алюминиевой интоксикации с сывороточными уровнями алюминия более 60 мкг/л, но менее 200 мкг/л, или с приростом уровня алюминия плазмы >50 мкг/л после введения ДФО, следует назначать ДФО для лечения алюминиевой перегрузки (см. алгоритмы 8 и 9) (МНЕНИЕ).

12.3. Во избежание нейротоксичности, обусловленной ДФО, у больных с сывороточным алюминием >200 мкг/л не следует проводить этот тест без интенсификации режима диализа. Таким пациентам гемодиализ следует проводить 6 дней в неделю с применением высокопоточных диализных мембран и диализирующего раствора с уровнем алюминия <5 мкг/л, до тех пор пока преддиализные сывороточные уровни алюминия не снизятся (<200 мкг/л) (МНЕНИЕ).

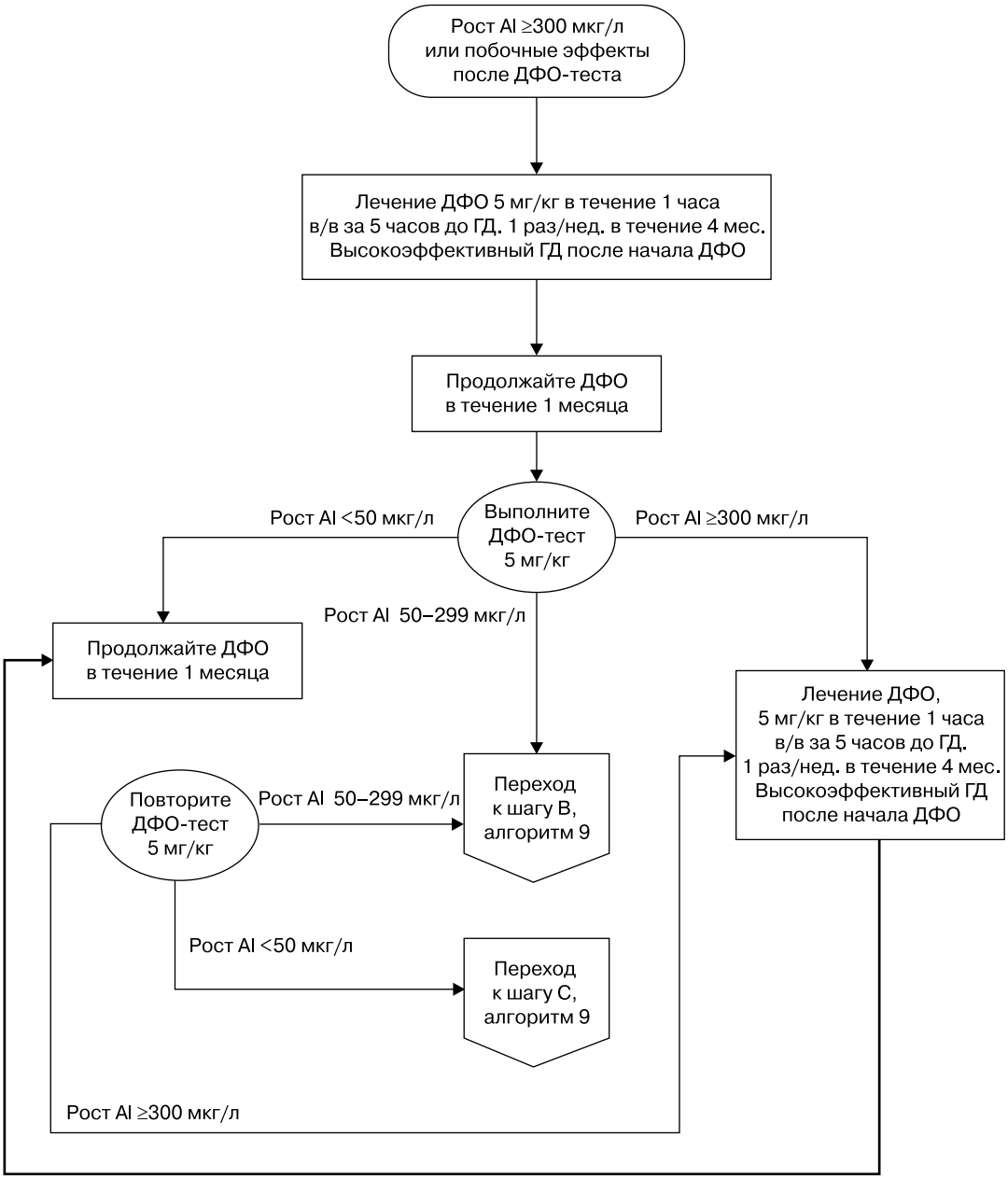
ВВЕДЕНИЕ

Первые описания диализной энцефалопатии и костной патологии, ассоциированной с диализом, характеризовали эти состояния как прогрессирующую патологию с тяжелыми осложнениями и очень высокой смертностью. Вероятно, это заболевание возникало вследствие высокой концентрации алюминия в диализирующем растворе. Кроме того, чрезмерное поступление алюминия могло быть обусловлено и приемом алюминиевых гелей, которые прежде большинству больных назначались в качестве фосфат-связывающих препаратов, так как в то время считалось, что абсорбция алюминия при этом незначительна или отсутствует полностью. Впервые успешное устранение симптомов диализной энцефалопатии и костной патологии, связанной с алюминием, было показано при назначении ДФО в дозах от 20 до 40 мг/кг. Такая терапия приводила к клиническому и гистологическому улучшению, однако у некоторых пациентов выявлялись немедленные побочные эффекты, такие, как нарушения зрения и психического статуса, что вызвало определенную обеспокоенность по поводу возможности применения ДФО. Еще более угрожающим было развитие прогрессирующего фатального мукоромикоза у диализных больных, которые получали терапию ДФО. Однако примерно в это же время в клиническую практику были внедрены фосфат-связывающие препараты на основе солей кальция и начали широко использоваться системы водоподготовки для гемодиализа, благодаря чему распространенность тяжелой алюминиевой интоксикации уменьшилась. Однако до настоящего времени алюминиевая интоксикация у некоторых больных еще встречается и остается нерешенным вопрос, когда и в каких случаях следует применять терапию препаратом-хелатором – десфералем (ДФО).

ОБОСНОВАНИЕ

Благоприятное влияние терапии ДФО на алюминиевую болезнь кости и другие характерные проявления алюминиевой интоксикации

Длительное лечение ДФО приводит к увеличению скорости образования костной ткани [430, 450–452] и уменьшению площади трабекулярной поверхности, положительно окрашенной на алюминий [430, 450–453]. Также обычно уменьшаются



Алгоритм 8. Лечение ДФО при повышении P_{Al} ≥300 мкг/л

и такие симптомы, как проксимальная мышечная слабость и боли в костях [450, 454, 455]. Кроме того, некоторые авторы описывают уменьшение неврологической симптоматики у пациентов с диализной энцефалопатией при терапии ДФО [456–460]. В этих сообщениях дозы препарата варьировали от 1 до 6 г [430, 454] или 30–40 мг/кг веса *(на один сеанс гемодиализа)* [451, 452, 461]. В одних исследованиях препарат давался 1 раз в неделю [430, 455], в других – во время каждой процедуры диализа (трижды в неделю) [451, 452, 461]. В одной из работ [430] показано, что уменьшение площади положительно окрашенной на алюминий трабекулярной поверхности и увеличение скорости образования костной ткани было значимо меньшим у пациентов с предшествующей паратиреоидэктомией, чем у больных с сохранными паращитовидными железами. У некоторых больных (но не у всех) с терапией ДФО было связано также улучшение течения анемии [453, 461, 462].

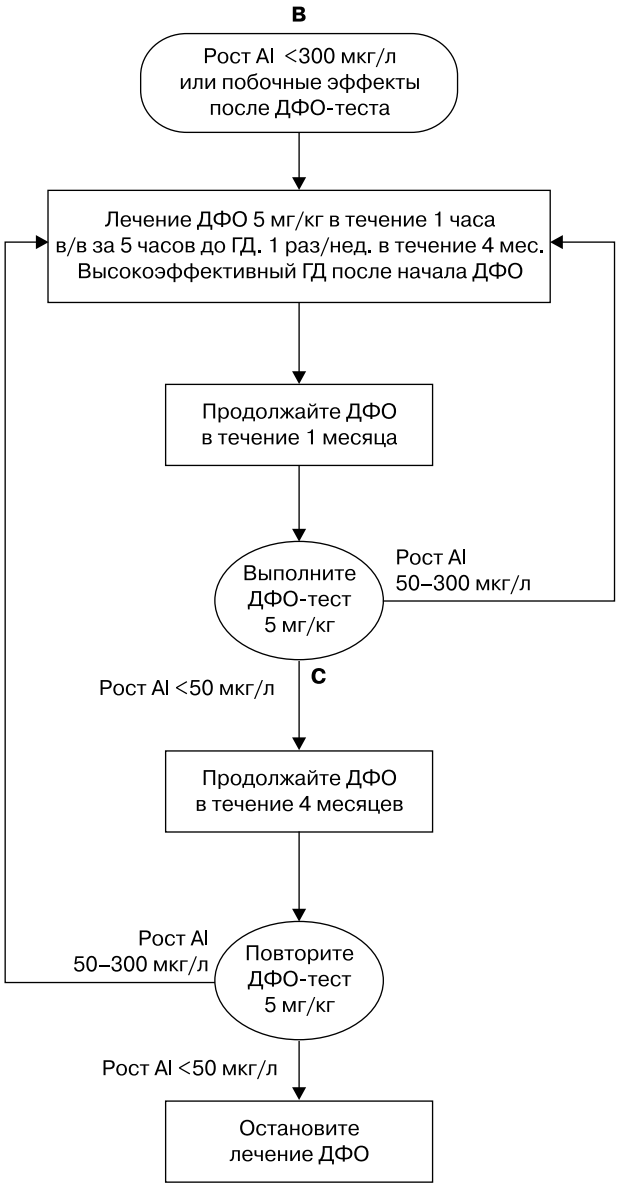
Побочные эффекты терапии ДФО

Имеются две серьезные проблемы, связанные с терапией ДФО: (1) усиление выраженности симптомов острой алюминиевой нейротоксичности и (2) развитие мукоромикоза, который обычно является фатальным.

Усиление симптомов острой алюминиевой нейротоксичности. Острая и фатальная алюминиевая нейротоксичность быстро развивалась в тех случаях, когда ДФО назначался больным с очень высокими сывороточными уровнями алюминия (>200 мкг/л) [411, 412]. Вероятно, это происходило потому, что алюминий быстро мобилизовывался из различных тканевых запасов.

Фатальный мукоромикоз у диализных больных, принимающих ДФО. В экспериментах с инфекциями разновидностей рода грибов семейства *Mucoraceae* назначение ДФО заметно увеличивает рост и патогенность мукоромикоза [463, 464]. В организме ДФО образует комплекс с железом – фероксамин, который имеет молекулярную массу 714 Да, и необходимо несколько диализных процедур, чтобы убрать его из системы кровообращения. Некоторые разновидности грибов *Mucor*, с очень низкой патогенностью, широко присутствуют в природе и найдены на коже и слизистых. Фероксамин усиливает их рост и патогенность, таким образом поддерживая развитие фатального диссеминированного или риноцеребрального мукоромикоза у пациентов гемодиализа, принимающих ДФО [320, 435, 465]. Большинству заболевших мукоромикозом больных ДФО назначали в дозе 20–40 мг/кг/веса один или три раза в неделю, а гемодиализ проводился с использованием стандартных мембран (обычно купрофан). Наименьшая продолжительность лечения ДФО до развития инфекции составила 3 недели [435].

Методы профилактики серьезных побочных эффектов терапии ДФО. У больных, подвергшихся воздействию диализата с высокими уровнями алюминия, или у больных с высокими плазменными уровнями алюминия (>120 мкг/л) для уменьшения риска острой нейротоксичности рекомендуется следующая схема.



Алгоритм 9. Лечение ДФО при повышении P_{Al} 50–300 мкг/л

От терапии ДФО следует воздержаться до тех пор, пока сывороточные уровни алюминия заметно не уменьшатся, для чего следует максимально ограничить поступление алюминия в организм из диализирующего раствора и/или полностью прекратить прием пероральных алюминийсодержащих препаратов. При сывороточных уровнях алюминия >200 мкг/л необходим ежедневный гемодиализ с применением высокопоточных мембран и диализирующего раствора с концентрацией алюминия <5 мкг/л. Первый тест ДФО в «низкой дозе» (5 мг/кг) должен быть выполнен только спустя 4–6 недель такого лечения. Прирост плазменного алюминия после теста определит выбор последующего режима терапии ДФО. Если прирост алюминия значительный (>300 мкг/л), ДФО следует вводить внутривенно за 5 часов до сеанса диализа, который должен проводиться с применением высокопоточной мембраны; это даст возможность быстрее удалить связанный с ДФО алюминий из кровообращения и минимизировать продолжительность экспозиции в организме высокой концентрации комплексона ДФО–алюминий (алюминоксамин). Если прирост плазменного алюминия после первого теста ДФО менее 300 мкг/л и отсутствуют неврологические или офтальмологические симптомы, ДФО можно назначать в течение последнего часа диализа, а следующий диализ проводить через 44 часа на высокопоточном диализаторе. Доза ДФО должна быть 5 мг/кг с расширенным интервалом между проведением 3–4 диализных процедур, выполняемых с применением высокопоточных гемодиализных мембран, что позволяет осуществить более полный

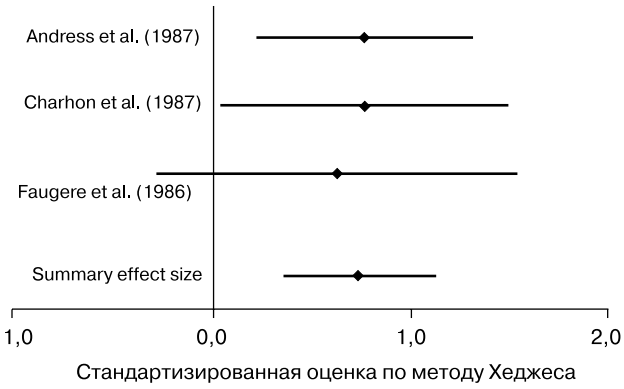


Рис. 14. Индивидуальные исследования и влияние терапии ДФО на скорость образования кости

клиренс фероксамина из циркуляции и уменьшает риск мукоромикоза. При назначении ДФО следует избегать внутривенного введения железа, чтобы ограничить образование фероксамина [435, 463].

Тактика ведения больных с алюминиевой перегрузкой без клинических проявлений. Нет единого мнения по поводу тактики ведения больных с бессимптомной алюминиевой перегрузкой. Образовался своего рода «консенсус» ряда авторов, согласно которому введение ДФО в таких случаях необходимо [466]. Однако данные в поддержку этой рекомендации отсутствуют. Напротив, показано, что у больных с 5-й стадией ХБП, алюминиевой перегрузкой и высокой концентрацией алюминия в плазме, после прекращения лечения алюминиевыми гелями и начала гемодиализа с использованием диализирующего раствора без алюминия (<5 мкг/л), сывороточные уровни алюминия постепенно существенно снизились [203, 442, 444]. Небольшое количество больных с гистоморфометрическими признаками алюминиевой болезни кости, но без скелетно-мышечных симптомов лечили, как указано выше. Через 1 год были проведены повторные биопсии, результаты которых показали снижение площади окрашенной на алюминий поверхности и повышение скорости образования кости, что подтверждало регресс алюминиевой болезни [467, 468]. Исключение составили 2 пациента, которым ранее выполнили паратиреоидэктомию: у этих 2 больных было умеренное снижение площади окрашенной на алюминий поверхности, но скорость образования кости не улучшилась до нормы [468]. Эти данные позволяют предположить, что, возможно, терапия ДФО не требуется в случаях бессимптомной алюминиевой перегрузки.

Убедительность доказательств

Благоприятные эффекты лечения ДФО. Несколько исследований терапии ДФО показали уменьшение площади окрашенной на алюминий поверхности [430, 451–454] и увеличение скорости образования кости [430, 451, 452, 454] в результате 8–12 месяцев лечения. Метаанализ данных 4 исследований по окрашиванию алюминия и 3 исследований по скорости образования кости показан на рис. 14 и 15 соответственно. В этих работах используемые дозы препарата различались в диапазоне 20–40 мг/кг, гемодиализ проводился с использованием стандартных диализных мембран (вероятно, купрофана) и не было получено данных, показавших преимущество трехкратного в неделю режима лечения ДФО по сравнению с однократным.

Имеется много сообщений об уменьшении симптомов диализной энцефалопатии [456–460, 469–471]. Но в каждом из этих исследований оценивается опыт использования ДФО у небольшого количества пациентов.

Согласно литературным данным самым эффективным способом удаления ДФО-связанного алюминия из циркуляции является диализ с применением высокопоточных мембран [472] или гемоперфузия с угольным фильтром [473]. Обе эти методики примерно сопоставимы по интенсивности удаления алюминия и значительно более эффективны, чем диализ с использованием купрофановых мембран. Так, в одном перекрестном исследовании сравнивалось удаление из крови алюминия при: (1) комбинации перфузии через активированный уголь со стандартным диализом; (2) диализе на высокопоточных мембранах и (3) при стандартном диализе. Комбинация гемоперфузии/гемодиализа имела малое преимущество перед высокопоточными диализаторами [474], а стандартный диализ был хуже обоих методов. Кроме того, в этом исследовании клиренс фероксамина (комплекс ДФО–железо) было намного выше при использовании высокопоточных диализаторов или

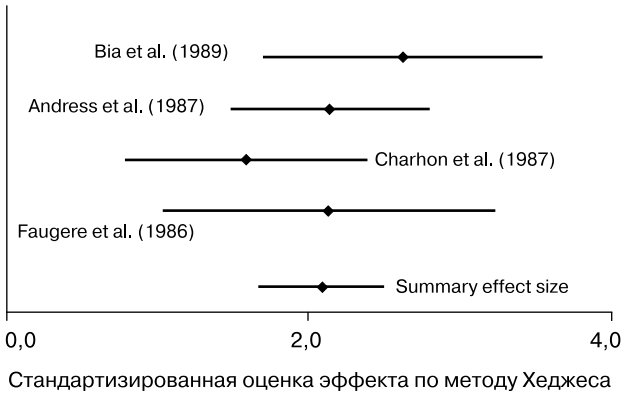


Рис. 15. Индивидуальные исследования и влияние терапии ДФО на площадь окрашенной на алюминий поверхности кости

при комбинации гемоперфузии/гемодиализа, чем при гемодиализе со стандартными купрофановыми диализаторами.

Ряд исследований показал, что интраперитонеальное или внутримышечное назначение ДФО позволяет интенсифицировать удаление алюминия у больных на перитонеальном диализе [475, 476]. Кроме того, внутримышечный режим назначения ДФО, иногда применяемый при гематологических расстройствах, может быть удобным методом назначения за 4–5 часов до диализа в тех случаях, когда внутривенный способ введения невозможен [476].

Описан опыт «безопасного» длительного лечения ДФО при вспышке выраженной алюминиевой интоксикации вследствие алюминиевого загрязнения воды, используемой для приготовления диализирующего раствора. У пациентов, подвергшихся воздействию диализата с высоким содержанием алюминия, в течение 6 месяцев проводился курс терапии ДФО в низкой дозе [477]. После появления неврологических симптомов, но до установления диагноза алюминиевой интоксикации 11 больных умерли, за 42 пациентами наблюдали. Начальные базальные уровни алюминия у этих больных были 506 ± 253 мкг/л (средние ± SD; диапазон 104–1257 мкг/л). Терапевтические мероприятия включали отмену всех алюминиевых гелей, установку новой системы обратного осмоса и обеспечение поступления воды из альтернативного источника (Al в диализате <2 мкг/л). Всем больным проводили гемодиализ в течение 4 часов 6 дней в неделю, кроме того, еженедельно диализ комбинировали с гемосорбцией (высокопоточные диализные мембраны, имеющие сходный с гемоперфузией клиренс ДФО-стимулируемого алюминия, были недоступны). Через 4 недели частота диализа была уменьшена до трех раз в неделю с гемоперфузией один раз в неделю.

После 6 недель интенсивного гемодиализа в сочетании с гемоперфузией базальный уровень сывороточного алюминия снизился с 506 ± 253 мкг/л до 121 ± 46 мкг/л (средний ± SD). Первый тест ДФО (5 мг/кг) проводился в течение последнего часа диализа; после теста ДФО прирост плазменного алюминия составил 300 мкг/л у 11 больных, у 7 из которых развились неврологические симптомы (головная боль, галлюцинации или миоклонические судороги) и у 2 – офтальмологические (транзиторная смазанность зрения). 30 больных имели прирост плазменного алюминия <300 мкг/л, и только у 3 из них развились неврологические симптомы. Этим 3 пациентам с неврологической симптоматикой и 11 больным с приростом уровня алюминия после теста ДФО <300 мкг/л было назначено внутривенное введение ДФО за 5 часов до начала процедуры гемодиализа/гемоперфузии (группа 1). Другим 27 больным (группа 2) ДФО вводился в дозе 5 мг/кг в течение последнего часа диализа с выполнением процедуры гемодиализа/гемоперфузии через 44 часа. Терапия ДФО проводилась еженедельно у всех больных. После 4 месяцев лечение ДФО было приостановлено на 4-недельный период «промывки», и тест ДФО был выполнен повторно. Если базальный плазменный алюминий был <60 мкг/л и прирост после ДФО был <50 мкг/л, лечение ДФО прекращалось (2/14 из группы 1 и 8/27 из группы 2). В случаях, когда базальный сывороточный уровень алюминия или прирост превышали эти пределы, терапию ДФО продолжали еженедельно еще в течение 2 месяцев. В этом наблюдении не проводилось никакого сравнения различных доз ДФО, хотя перекрестные исследования с однократными вливаниями и малые кратковременные исследования позволили предположить, что дозы ниже 5 мг/кг могут быть эффективны.

На протяжении 6 месяцев лечения ДФО у описанных выше больных не появилось неврологических или офтальмологических симптомов, и начальный плазменный алюминий постепенно снизился, так же как и уровень прироста алюминия после ДФО-теста. В обеих группах отмечены значимый прирост среднего клеточного объема (MCV) эритроцитов крови и небольшое повышение плазменных уровней интактного ПТГ [478].

Мукоромикоз и лечение ДФО. Опубликованы многочисленные описания случаев молниеносного фатального течения системного или риноцеребрального мукоромикоза у диализных больных, получавших лечение ДФО по поводу алюминиевой интоксикации [320, 435, 465, 479, 480]; тогда как сообщений о развитии мукоромикоза среди диализных больных, не принимавших ДФО, немного [391]. Международный регистр собрал 59 случаев мукоромикоза у больных на диализе [435]. Среди них 78% получали терапию ДФО по поводу перегрузки алюминием или железом. В этом отчете заболевание в 75% случаев было диссеминированным или риноцеребральным, летальность составила 91% и в 61% случаев диагноз мукоромикоза был установлен только при аутопсии. Экспериментальные данные показали, что ДФО, и в особенности фероксамин, увеличивают патогенность некоторых разновидностей *Mucor* (головчатой плесени).

Показано, что при мукоромикозе эффективна терапия амфотерицином В [463, 464, 481]. Кроме того, обнаружено, что повышенная заболеваемость мукоромикозом у больных с тХПН, получавших ДФО, выявляется при наличии высоких концентраций в крови комплексона железа с ДФО, фероксамина. Отмечается также, что клиренс

фероксамина при проведении гемодиализа с использованием стандартных диализаторов слишком мал и может потребоваться 3–4 сеанса гемодиализа для удаления этой субстанции из крови [474], в то время как у пациентов с нормальной почечной функцией, леченных ДФО (в гематологической практике), фероксамин быстро экскретируется с мочой и случаи мукоромикоза у них описываются редко [391].

Совершенствование систем водоочистки и отказ от применения в качестве фосфат-связывающих препаратов алюминиевых гелей привели к существенному уменьшению распространенности алюминиевой интоксикации и связанного с ней поражения костей. В то же время в период с 1986 по 1989 годы был проведен ряд клинических исследований по оценке возможности лечения алюминиевой интоксикации более низкими дозами ДФО. При этом складывалось впечатление, что уменьшение случаев мукоромикоза было связано с меньшим применением ДФО. В недавнем обзоре, посвященном применению ДФО при алюминиевой интоксикации, при анализе случаев мукоромикоза, которые встречались за последние 10 лет в Бельгии, Испании, Португалии и США, не удалось проследить связь между вновь выявляемыми эпизодами этого заболевания и терапией ДФО [482].

Для снижения риска развития осложнений терапии ДФО необходимо уделять внимание методике его ведения. Так, показано, что уменьшение времени между назначением ДФО и следующим диализом и применение гемодиализа на высокопроницаемых мембранах позволяют более эффективно удалить из циркуляции фероксамин и комплексон алюминия – алюминоксамин [472]. Также очень эффективна и гемосорбция [474], однако такие сорбционные колонки в настоящее время недоступны в США. Кроме того, предложено снизить дозу ДФО с 20–40 до 5–10 мг/кг и вводить препарат за 4–6 часов до начала следующего диализа, который необходимо проводить с использованием высокопоточных или высокопроницаемых мембран и/или сорбционных систем [477]. Еще одним подходом к решению проблемы осложнений терапии ДФО является его назначение один раз в 7–10 дней [477] с обязательным проведением 3–4 сеансов гемодиализа между каждым введением препарата [477].

Привлечение внимания к проблеме алюминиевой интоксикации, сокращение использования алюминийсодержащих препаратов и повышение качества очистки воды привели за последние 10–15 лет к значительному уменьшению распространенности алюминиевой интоксикации. А с внедрением новых протоколов терапии ДФО прекратилось выявление и новых случаев мукоромикоза.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Испытания, показавшие благоприятное влияние лечения ДФО на результаты биопсии кости и симптомы костной патологии, связанной с перегрузкой алюминием, были выполнены несколько лет назад, когда эта патология была довольно распространена и ДФО применяли в дозах 20–40 мг/кг МТ. Несмотря на это, число больных в проспективных исследованиях было относительно малым; также не было контролируемых исследований из-за тяжести состояния и плохого прогноза у нелеченых больных. *Необходимо отметить, что отсутствие явных клинических симптомов алюминиевой интоксикации не исключает возможности патологического процесса.* Так, в одной из работ, после исключения всех возможных источников поступления алюминия, у больных без какой-либо симптоматики была выявлена «алюминиевая болезнь кости», подтвержденная гистологически: уменьшение окрашенной на алюминий поверхности и увеличение остеогенеза после исключения всех видов экспозиции с алюминием [468]. В то же время одно исследование, проведенное на большом количестве больных, показало, что наибольший риск связан не с костным поражением, а с острой перегрузкой алюминием и обусловленной ею неврологической симптоматикой. В этом наблюдении 14 больных, не получавших соответствующую терапию, умерли и была только 1 смерть (вследствие гиперкалиемии) среди 42 больных, которые следовали рекомендованному протоколу [405].

В подтверждение эффективности низких доз ДФО имеется доказательство, полученное в одном исследовании, где было показано, что использование ДФО в дозе 5 мг/кг хорошо снижает базальные уровни сывороточного алюминия. Данные небольших исследований позволяют предположить, что низкие дозы ДФО 1 и 0,5 мг/кг способны значительную часть алюминия перевести в ультрафильтрируемую фракцию и повысить ее уровень в плазме до такой степени, что она может быть удалена диализом. Однако долговременные наблюдения, документирующие эффективность таких низких доз, отсутствуют.

Имеются только косвенные доказательства безопасности использования низких доз ДФО или снижения частоты его введения до одного раза в неделю и применения высокопоточных диализаторов в отношении снижения риска развития мукоромикоза. Тем не менее при таких схемах лечения новых случаев фатального мукоромикоза не выявлено. И если и впредь они не появятся, то это можно считать гипотетическим доказательством эффективности превентивных мер.

Нет единого мнения в отношении подходов к ведению диализных больных с «бессимптомной

перегрузкой алюминием», так как они не были тщательно оценены. В равной степени это относится и к рекомендациям по лечению таких пациентов ДФО [466]. В нескольких исследованиях, проведенных на небольшом количестве диализных больных с повышенными плазменными уровнями алюминия и гистологическими признаками алюминиевой болезни кости, пациентам выполнялись повторные биопсии приблизительно через 12 месяцев после полного исключения поступления алюминия, и была выявлена тесная зависимость между снижением площади окрашенной на алюминий поверхности и улучшением скорости образования и минерализации кости, что может говорить о наличии в данном случае «причинно-следственной» связи [467, 468]. Однако неясно, имело ли место у этих больных более значительное улучшение состояния после терапии ДФО.

Отдельно следует отметить, что у пациентов с алюминиевой болезнью кости, перенесших паратиреоидэктомию и леченных ДФО, не удается достичь улучшения остеогенеза и улучшить показатели гистоморфометрии кости [468, 430].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При использовании рекомендуемых низких доз ДФО возможна и безопасна своевременная идентификация и лечение алюминиевой интоксикации, даже и той, которая встречается при случайном, эпизодическом загрязнении алюминием воды для гемодиализа. Профилактика алюминиевой интоксикации более предпочтительна, так как раннее ее распознавание и начало интенсивной терапии может уменьшить крайне высокую летальность, обусловленную острой алюминиевой нейротоксичностью. Уже в начальной фазе заболевания необходимо обеспечить проведение ежедневного высокоэффективного гемодиализа до того момента, когда можно будет безопасно начать терапию ДФО. Опасения клиницистов относительно использования ДФО, полностью основанные на проблемах, которые встречались при применении ДФО в дозах 20–40 мг/кг, должны уступить место своевременному применению ДФО, когда это необходимо, в «безопасной» дозе 5 мг/кг с проведением последующей процедуры диализа с использованием высокоэффективной диализной мембраны. Эти предосторожности предложены для минимизации риска развития побочных эффектов ДФО-терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Вследствие значительно уменьшившейся распространенности алюминиевой интоксикации вряд ли в будущем возможны крупные клинические исследования, направленные на оценку эффективности лечения этого осложнения. Так как некоторые нефрологи все еще полагают, что определенные «низкие дозы» алюминиевых гелей безопасны и эффективны для контроля уровней сывороточного фосфора, было бы целесообразно провести длительные проспективные исследования для оценки безопасности этих препаратов в сравнении с безалюминиевыми фосфат-биндерами. Кроме того, есть некоторые сомнения, что фосфатсвязывающие препараты на основе алюминия более эффективны в связывании алиментарного фосфора, чем другие ФСП в сходных дозах [144].

Очень небольшие и неконтролируемые исследования указывают на то, что имеется возможность назначать ФСП на основе алюминия в комбинации с очень малыми дозами ДФО (<1 мг/кг), и исследователи сообщают о медленном постепенном снижении плазменных уровней алюминия во время такого лечения [438]. Другие авторы показали, что ДФО в дозах 0,5–1,0 мг/кг увеличивает ультрафильтруемый (и поэтому диализируемый) уровень плазменного алюминия у диализных больных с повышенными плазменными уровнями алюминия [437]. Эти данные дают основание для проведения проспективного исследования, которое проверит безопасность и эффективность алюминиевых гелей в комбинации с терапией очень низкими дозами ДФО в сравнении с другими, не содержащими алюминий ФСП.

Исследователям, интересующимся проблемой алюминиевой интоксикации и ее лечения, следует сформировать группы больных и отдельные случаи, где ДФО применяется в «низких» дозах 5 мг/кг МТ или даже меньших. Также необходимо проследить, будут ли наблюдаться случаи мукоромикоза при таких дозах в комбинации с использованием высокоэффективных диализаторов.

Чтобы доказать преимущество ДФО-лечения перед полным прекращением поступления алюминия, необходимы контролируемые исследования, сравнивающие полное предотвращение контакта с алюминием и лечение ДФО в популяции с большим числом больных с алюминиевой перегрузкой и минимальными симптомами.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ СКЕЛЕТА ПРИ ХЗП

Терапевтический подход к болезни кости при ХЗП основан на ее конкретном типе. Эта рекомендация состоит из 3 частей: рекомендация 13А рассматривает высокообменную и смешанную болезнь кости; рекомендация 13В – остеомаляцию и рекомендация 13С – адинамическую болезнь кости.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13А. АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ (ВЫСОКООБМЕННАЯ) И СМЕШАННАЯ (ВЫСОКООБМЕННАЯ С ДЕФЕКТОМ МИНЕРАЛИЗАЦИИ) БОЛЕЗНИ КОСТИ

13А.1. У больных с ХЗП (стадии 3 и 4), которые имеют уровни в плазме крови интактного ПТГ >70 пг/мл (7,7 пмоль/л) (стадия 3) или >110 пг/мл (12,1 пмоль/л) (стадия 4) в более чем 2 последовательных анализах, потребление фосфатов с пищей должно быть ограничено. Если эта мера неэффективна для снижения уровней ПТГ, с целью предупреждения или лечения болезни кости следует назначать кальцитриол (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) или один из его аналогов [альфакальцидол (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) или доксеркальциферол (МНЕНИЕ)] (см. рекомендацию 8А).

13А.2. У больных с ХЗП (стадия 5), которые имеют повышенные плазменные уровни интактного ПТГ (>300 пг/мл [33,0 пмоль/л]), для обратного развития костных симптомов повышенной активности ПТГ (т. е. высокообменной болезни кости) и лечения дефектной минерализации следует назначать кальцитриол (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) или один из его аналогов (доксеркальциферол, альфакальцидол или парикальцитол) (МНЕНИЕ) (см. рекомендацию 8В).

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что высокообменная болезнь кости (включающая в себя фиброзный остит и смешанную уремическую остеодистрофию) часто ассоциируется с повышением уровней сывороточного интактного ПТГ >400 пг/мл (44,0 пмоль/л), хотя высокообменная болезнь кости может наблюдаться и при более низких уровнях интактного ПТГ, а низкообменная болезнь кости может встречаться при сывороточных уровнях интактного ПТГ выше 400 пг/мл (44,0 пмоль/л).

ОБОСНОВАНИЕ

Представления о болезни кости при ХЗП за эти годы явно эволюционировали. Ранние исследования остеодистрофии фокусировались в значительной степени на патофизиологии и профилактике гиперпаратиреоза. В последние годы стало ясно, что гиперпаратиреоз является осложнением почечной недостаточности, развивающимся в течение многих лет на додиализной стадии. И разработка более точных и специфических анализов на ПТГ дала возможность проведения тщательных исследований взаимодействия кальция и ПТГ и значения фосфора в их взаимодействии.

Убедительность доказательств

Гистологические исследования кости. Первые гистологические исследования кости в 1960-х и 1970-х продемонстрировали гетерогенность костных нарушений. В основном были описаны 2 формы: остеомаляция и фиброзный остит. Остеомаляция, характеризующаяся большим количеством неминерализованного остеоида, сильно напоминала картину, отмеченную при тяжелом дефиците витамина D. И после подтверждения решающей роли почек в метаболизме витамина D возникло предположение, что синтез активной формы витамина D позволит решить проблему коррекции этой патологии. Симптомы же фиброзного остеита – увеличение остеокластов, остеобластов, остеоцитов и фибробластов, приводящее к патологической резорбции кости, патологическому остеогенезу и фиброзу костного мозга, наблюдавшимся у диализных больных, были совершенно аналогичны тем, что были описаны в таких случаях при первичном гиперпаратиреозе в общей популяции. И считалось, что супрессия ПТГ решит эту проблему. В конечном счете, были описаны 2 других гистологических формы: (1) адинамическая форма, характеризующаяся подавленным остеогенезом с различной степенью резорбции кости и (2) смешанная уремическая остеодистрофия с различной степенью дефектов минерализации и гиперпаратиреоидными изменениями кости. Смешанную уремическую остеодистрофию можно также рассматривать как вариант гиперпаратиреоидной болезни кости. Суммируя вышесказанное, следует сделать вывод, что при ХЗП имеется широкий спектр патологических отклонений: от низкообменных, адинамических повреждений кости до состояний, характеризующихся высоким обменом кости по типу фиброзного остита.

Исследования ПТГ. Ранние исследования, оценивающие ПТГ, были скомпрометированы неточностью анализов, которые измеряли карбокситерминальную часть этого пептида, состо-

ящего из 84 аминокислот. При этом определения С-терминальной части были особенно ошибочны при почечной недостаточности из-за накопления фрагментов, которые обычно экскретируются почкой. Впоследствии эти исследования стали более точными при высоких значениях, но были менее эффективны в определении низких величин. В последние годы качество исследования «интактного» ПТГ значительно повысилось. Анализ корреляций этого показателя с данными гистологических исследований кости, выполненных преимущественно в прошлом десятилетии, показал, что уровень интактного ПТГ позволяет хорошо прогнозировать патологические результаты и является лучшим «неинвазивным» маркером обмена кости.

Из-за технических трудностей и дороговизны выполнения биопсии кости большинство клинических исследований остеодистрофии использовало в качестве маркера обмена кости уровни ПТГ (в основном интактного ПТГ). И контроль уровня интактного ПТГ получил одобрение Управления по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) в качестве оценки эффективности действия более новых аналогов витамина D. Хотя адекватные документированные данные влияния этих препаратов на гистологические показатели кости отсутствуют. Существуют лишь отдельные работы, показывающие, что симптомы гиперпаратиреоидной болезни кости (фиброзный остит) улучшаются при пероральном и парентеральном применении кальцитриола. Так как уровни интактного ПТГ коррелируют с обменом кости, было принято, что предотвращение очень высоких или очень низких уровней интактного ПТГ предупредит или гиперактивный фиброзный остит, или гипоактивное адинамическое нарушение, хотя убедительных исследований по результатам не получено. Недавно показано, что анализ интактного ПТГ отражает не только концентрацию ПТГ-1-84, но также и содержание в плазме больших С-терминальных фрагментов, некоторые из последних противодействуют эффектам ПТГ-1-84 на обмен кости.

ОГРАНИЧЕНИЯ

См. соответствующий раздел в рекомендациях 8А и 8В.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы исследования для оценки влияния доступных аналогов витамина D и других терапевтических подходов на гистологию кости, а также уровень ПТГ и его фрагментов в плазме крови.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13В. ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

13В.1. Развитие остеомаляции, обусловленной алюминиевой интоксикацией у диализных больных, следует предупреждать, поддерживая концентрации алюминия в диализирующем растворе <10 мкг/л и избегая применения алюминийсодержащих гелей (включая сукральфат) (МНЕНИЕ).

13В.2. Алюминиевую перегрузку, ведущую к алюминиевой болезни кости, следует лечить дефероксамином (ДФО) (см. рекомендации 11 и 12) (МНЕНИЕ).

13В.3. Остеомаляция из-за дефицита витаминов D_2 или D_3 или истощения фосфатов (хотя и редко) должна лечиться витамином D_2 или D_3 (см. рекомендацию 7) и/или назначением фосфатов соответственно (МНЕНИЕ).

13В.3а. Если обусловленная дефицитом D остеомаляция не корригируется эргокальциферолом или холекальциферолом, особенно у больных с почечной недостаточностью (стадия 5), можно назначить лечение активным стеролом витамина D (МНЕНИЕ). (см. рекомендацию 8В).

13В.3b. Дозы фосфатов следует увеличивать, пока не будут достигнуты нормальные сывороточные уровни фосфора (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Поскольку алюминий накапливается на поверхности кости, он ухудшает остеогенез, приводя к остеомаляции или к адинамической болезни кости. После выяснения роли алюминия в этой патологии и внедрения в практику мер, направленных на уменьшение риска накопления алюминия, остеомаляция почти исчезла. Однако до сих пор случаи остеомаляции могут выявляться, и поэтому необходимо ее правильно диагностировать и лечить. Если остеомаляция обнаружена в отсутствии повышенного уровня алюминия, это часто связывают с предшествующими канальциевыми дефектами, которые привели к истощению фосфатов, или с дефицитом витамина D_2 или D_3.

ОБОСНОВАНИЕ

В конце 1970-х было отмечено, что остеомаляция встречается у больных с 5-й стадией ХЗП как следствие алюминиевой интоксикации. Клинические проявления таких повреждений – боли в костях, переломы и нарушения минерального гомеостаза.

При значительной перегрузке алюминием развиваются отклонения со стороны центральной нервной системы, которые при отсутствии лечения заканчиваются обычно смертью. Лечение хелирующим препаратом – ДФО заметно улучшает клинические и гистологические проявления болезни. Предотвращение поступления в организм больного алюминия в значительной степени уменьшило связанную с алюминием остеомаляцию в диализной популяции. В то же время у диализных больных иногда может наблюдаться остеомаляция, не связанная с алюминиевой интоксикацией. Она может быть следствием дефицита витамина D, лекарств (индуцирующих метаболизм цитохрома P450), дефицита кальция и/или фосфатов, алкоголя или других токсинов.

Убедительность доказательств

Имеются убедительные доказательства роли алюминия в развитии остеомаляции. Для детального обсуждения см. соответствующие подразделы в рекомендациях 11 и 12.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Вследствие тяжелых клинических исходов остеомаляции и других осложнений, развивающихся в результате токсичности алюминия, плацебоконтролируемые исследования невозможны.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ДФО-тест (см. рекомендации 11 и 12) часто помогает идентифицировать алюминиевую перегрузку, но не является специфичным на наличие повреждений кости. Четкий диагноз накопления алюминия в кости и связанных с ним гистологических расстройств требует биопсии кости (см. рекомендацию 12). Подходы к лечению не связанной с алюминием остеомаляции должны быть определены соответственно основному этиологическому фактору (удаление токсина или восполнение отсутствующих факторов, например витамин D и/или фосфат). Лечение должно продолжаться до нормализации клинических показателей выраженности остеомаляции, таких, как активность костной фракции щелочной фосфатазы в сыворотке.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Накопление алюминия в кости стало намного менее распространенным после прекращения использования алюминийсодержащих фосфат-связывающих препаратов. К сожалению, не доказано, что заменившие алюминий ФСП полностью удовлетворяют нашим потребностям. Нужно проводить исследования, чтобы определить, есть ли пороговая почечная функция, ниже которой фосфат-связывающие препараты на основе алюминия могли бы быть допустимы, и есть ли другие вещества помимо цитрата, которые увеличивают кишечную абсорбцию алюминия. Необходимы исследования, оценивающие эффективность и безопасность безалюминиевых и кальцийсодержащих ФСП.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13С. АДИНАМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КОСТИ (АБК)

13С.1. Адинамическую болезнь кости при 5-й стадии ХЗП (доказанную биопсией кости или уровнем интактного ПТГ <100 пг/мл [11,0 пмоль/л]) следует лечить путем повышения в плазме крови уровня интактного ПТГ, что позволит увеличить обмен кости (МНЕНИЕ).

13С.1а. Этого можно достичь, уменьшая дозы фосфат-связывающих препаратов на основе кальция и витамина D или прекратив такую терапию (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

После того как в клинической практике появилась возможность супрессии ПТГ кальцием и мощными аналогами витамина D, адинамическая болезнь кости стала выявляться все чаще и чаще. В некоторых диализных центрах она стала самым распространенным костным нарушением. Степень увеличения заболеваемости и смертности в результате АБК неизвестна, но ограниченные доступные данные вызывают все большую озабоченность этой патологией. Основной проблемой является невозможность участия кости в минеральном гомеостазе в отсутствии почечной функции и риск переломов бедра.

ОБОСНОВАНИЕ

С использованием высоких доз солей кальция для связывания фосфора и более частого и настойчивого лечения витамином D выявление адинамических повреждений кости при гистологическом исследовании стало все более распространенным. АКБ обычно связана с низкими уровнями ПТГ и развивается в результате гиперсупрессии ПТГ или интенсивного применения витамина D, хронического положительного баланса кальция или после паратиреоидэктомии. Она чаще наблюдается при увеличении возраста и сахарном диабете – двух состояниях, предрасполагающих к остеопорозу в общей популяции.

Данные об изменении массы кости (денситометрия кости) и переломах у диализных больных все более показывают, что адинамическое поражение является клинически значимой патологией.

В то время как низкие уровни интактного ПТГ в крови прямо свидетельствуют о наличии адинамической кости, высокий уровень ПТГ не исключает возможность развития этой патологии. В частности, ряд гистологических исследований выявил АКБ при значениях ПТГ больше 400 пг/мл (44,0 пмоль/л). Это может быть связано с ограничениями возможности методики определения ПТГ из-за накопления ингибирующих фрагментов паратиреоидного гормона. Таким образом, биопсия кости может оказаться необходимой для исключения диагноза адинамической болезни кости в тех случаях, когда уровень ПТГ достигает целевых значений или превышает их.

Возрастает количество работ, согласно результатам которых наличие адинамической болезни кости является неблагоприятным прогностическим фактором. Показано 4-кратное увеличение риска перелома бедра у диализных больных по сравнению с общей популяцией. Возраст, продолжительность лечения диализом, женский пол и сахарный диабет, вероятно, являются факторами возрастания риска переломов. В одном из исследований повышение риска перелома бедра отмечалось у диализных больных с низкими уровнями ПТГ. А возрастание риска коллапсирующего перелома позвоночника у этих пациентов ассоциировалось со снижением МПК при исследовании DEXA и с низкими величинами ПТГ. Остается без ответа вопрос, как связаны АКБ и остеопороз, так как многие факторы риска адинамической болезни кости также предрасполагают и к развитию остеопороза в общей популяции. Кроме того, низкий обмен кости отмечается у большинства пациентов с остеопорозом, которые не имеют болезни почек. Наконец, старение диализной популяции приводит к ожидаемому увеличению риска остеопороза. Таким образом, хотя остеодистрофия и остеопороз прежде обычно считались самостоятельными, не связанными друг с другом состояниями, в настоящее время их, по-видимому, следует рассматривать при почечной недостаточности (стадия 5) как единый патологический процесс. Подтверждением этого служат последние успехи, достигнутые в лечении остеопороза паратиреоидным гормоном, введение которого стимулирует остеогенез.

Относительно инертная адинамическая кость не регулирует должным образом обмен кальция и фосфора, и в результате кальций не высвобождается из кости и не поступает в нее, как в норме. Вследствие этого минимальная нагрузка кальцием часто ведет к существенной гиперкальциемии. А из-за невозможности кости в должной мере усваивать кальций он начинает накапливаться в других тканях в виде метастатической кальцификации. При этом наиболее грозным типом патологической кальцификации является кальцифилаксия. Интересно, что при ранних описаниях кальцифилаксии у диализных больных была отмечена ее связь с гиперпаратиреозом и часто хороший терапевтический эффект в отношении этого осложнения давала паратиреоидэктомия. Однако чаще такие больные имеют низкие уровни ПТГ, адинамическую болезнь кости, подтверждаемую данными гистологических исследований. В целом лечение этого состояния прежде было практически бесперспективным, но меры по улучшению обмена кости, предлагаемые в последнее время, кажутся многообещающими.

Убедительность доказательств

Исследования кинетики кальция ясно показывают, что у больных с адинамической болезнью кости встречается сниженный прирост кальция при такой же кишечной абсорбции кальция, как и у больных с высоким обменом кости. Это, как уже было сказано выше, предрасполагает к развитию гиперкальциемии и риску кальцификации. Нет контролируемых исследований по лечению адинамической болезни кости, хотя ее последствия мучительны для пациента. Рекомендации по терапии могут быть основаны только на текущем понимании патогенетических механизмов костных нарушений.

Значение денситометрии кости для прогнозирования переломов у больных с терминальной почечной недостаточностью еще только определяется, хотя уже имеющиеся данные показывают, что уменьшение плотности кости явно ассоциируется с увеличением частоты переломов. В общей популяции, такая четкая зависимость также имеется, и эта патология поддается коррекции современными методами лечения. В частности, чрезвычайно эффективным является недавно предложенный вид терапии остеопороза – интермиттирующие болюсные инфузии ПТГ. Вероятно, что эти и другие мероприятия, применяемые при остеопорозе, могут быть полезны и для больных с адинамической болезнью кости.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Большая часть данных, описанных выше, говорит о зависимости между низким ПТГ, массой кости и низким обменом кости у диализных больных, имеющих частые переломы. Подобные данные и результаты отмечены и при остеопорозе. Коррекция этих факторов явно улучшает исходы при данных патологических состояниях. Однако интервенционные исследования проблемы переломов или изменения массы кости у диализных больных отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Адинамическая болезнь кости лечится увеличением ее обмена посредством повышения уровня ПТГ. Это может быть достигнуто снижением дозы фосфат-связывающих препаратов на основе кальция и витамина D или полным отказом от их применения. В качестве возможного терапевтического подхода также предложено понижение кальция в диализирующем растворе (1,0–2,0 мэкв/л). В одном опубликованном исследовании эффективности такой терапии (у больных на перитонеальном диализе) действительно показано, что ее использование приводило к повышению уровня ПТГ у значительного числа больных; однако этот подход должен рассматриваться как экспериментальный на этой стадии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Безопасность долговременного использования диализирующего раствора с более низкой концентрацией кальция для лечения адинамической болезни кости, которая в свою очередь является риском развития остеопороза, нуждается в тщательном изучении. Кроме того, препараты, обладающие способностью ускорять обмен кости (например, ПТГ), или новейшие аналоги витамина D должны изучаться как потенциальные средства лечения адинамической болезни кости. Управление рецепторами кальция кальцийлитиками, стимулирующими высвобождение ПТГ, или кальциймиметиками, подавляющими синтез ПТГ, но увеличивающими амплитуду его циклических изменений, также является весьма перспективным терапевтическим подходом. Испытания некоторых из этих препаратов уже проводятся, и исследования других запланированы в будущем.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХЗП

14.1. Паратиреоидэктомию следует рекомендовать больным с тяжелым гиперпаратиреозом (стойкие сывороточные уровни интактного ПТГ >800 пг/мл [88,0 пмоль/л]), ассоциированным с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, которые рефрактерны к медикаментозной терапии (МНЕНИЕ).

14.2. Эффективная хирургическая терапия тяжелого гиперпаратиреоза может быть выполнена посредством субтотальной паратиреоидэктомии или полной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией паратиреоидной ткани (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО).

14.3. У больных, перенесших паратиреоидэктомию, необходимо:

14.3a. Измерять уровень ионизированного кальция в крови каждые 4–6 часов в течение первых 48–72 часов после операции и затем дважды в день до его стабилизации (МНЕНИЕ).

14.3b. Если уровни ионизированного или скорректированного общего кальция в крови снижаются ниже нормального (<3,6 мг/дл [0,9 ммоль/л], соответствующего скорректированному общему кальцию 7,2 мг/дл [1,80 ммоль/л]), следует начинать инфузию глюконата кальция со скоростью 1–2 мг элементарного кальция на килограмм веса тела в час, а затем регулируя ее скорость таким образом, чтобы поддерживать уровень ионизированного кальция в нормальном диапазоне (4,6–5,4 мг/дл [1,15–1,36 ммоль/л]) (МНЕНИЕ). (В 10 мл 10% глюконата кальция содержится 90 мг элементарного кальция.)

14.3c. Скорость инфузии кальция должна быть постепенно уменьшена, когда уровень ионизированного кальция достигнет нормального диапазона и будет оставаться стабильным (МНЕНИЕ).

14.3d. Если возможен пероральный прием, то больной должен принимать карбонат кальция по 1–2 г × 3 раза в день, а также кальцитриол до 2 мкг/день, и дозы этих препаратов должны регулироваться по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного кальция в нормальном диапазоне (МНЕНИЕ).

14.3e. Если больной до операции принимал фосфат-связывающие препараты, эта терапия может быть прекращена или уменьшена в зависимости от уровней сывороточного фосфора (МНЕНИЕ).

14.4. При необходимости повторной операции – операции ревизии паращитовидных желез предварительно должна быть выполнена визуализация паращитовидных желез изотопным сканированием с ^{99}Tc-Sestamibi, ультразвуковым исследованием, КТ или ЯМР (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз – частое осложнение хронических заболеваний почек, которое приводит к серьезным последствиям, что служит основанием для его контроля и лечения на всем протяжении болезни почек. Основные подходы к лечению гиперпаратиреоза включают: ограничение приема фосфатов с пищей, применение фосфат-связывающих препаратов, коррекцию гипокальциемии и применение стеролов витамина D. Хотя в большинстве случаев такой подход позволяет адекватно контролировать гиперпаратиреоз, тем не менее медикаментозная терапия не всегда оказывается эффективной. Соответственно некоторые больные требуют хирургического лечения (паратиреоидэктомии) для коррекции этого осложнения. Степень выраженности гиперпаратиреоза в настоящее время наиболее часто оценивается при помощи измерения интактного ПТГ. Эти анализы могут быть подкреплены измерением маркеров метаболизма кости или методами визуализации в зависимости от клинических обстоятельств. Уже доступны новейшие лабораторные методики, которые более специфичны для молекулы интактного ПТГ 1-84, однако необходимы дальнейшие исследования для определения целесообразности их использования.

ОБОСНОВАНИЕ

Медикаментозная терапия часто позволяет эффективно контролировать гиперпаратиреоз, хирургическое же лечение может обеспечить радикальное снижение сывороточных уровней ПТГ. Эффективность хирургического лечения гиперпаратиреоза убедительно подтверждена многими исследованиями [483–489]. В целом считается, что паратиреоидэктомия показана при наличии тяжелого гиперпаратиреоза, ассоциированного с гиперкальциемией, которая не позволяет проводить дальнейшую медикаментозную терапию, и/или гиперфосфатемией, которая также может препятствовать медикаментозной терапии стеролами витамина D. Дополнительным показанием к хирургической паратиреоидэктомии является наличие кальцифилаксии с высокими уровнями ПТГ (>500 пг/мл [55,0 пмоль/л]), и имеется ряд публикаций о хорошем клиническом эффекте такой терапии у больных с кальцифилаксией. Важно подчеркнуть, тем не менее, что не все больные с кальцифилаксией имеют высокие уровни ПТГ, и поэтому паратиреоидэктомия не должна выполняться при отсутствии доказанного гиперпаратиреоза.

Имеется несколько вариантов выполнения хирургической паратиреоидэктомии, которые включают субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию с или без имплантации паратиреоидной ткани (обычно в мягкие ткани предплечья). Все эти методики могут привести к удовлетворительным результатам, и ни одна из них, вероятно, не обеспечивает наилучших результатов [483–489]. Соответственно выбор процедуры может быть отдан на усмотрение оперирующих хирургов. Важно подчеркнуть, что, если рассматривается реимплантация ткани паращитовидной железы, то реимплантировать следует часть наименьшей паращитовидной железы, т. е. той, которая имеет меньшую вероятность тяжелой узловой гиперплазии. Тотальная паратиреоидэктомия, вероятно, не предпочтительный метод у больных, которым впоследствии может быть выполнена трансплантация почки, так как последующий контроль сывороточных уровней кальция может быть проблематичным у таких больных.

Целесообразно было бы иметь доступные неинвазивные методы исследования функции или массы паращитовидных желез, которые могли бы предсказать, будет ли эффект от медикаментозной терапии. В настоящее время недостаточно доказательств такого подхода, хотя есть некоторые предварительные предположения, что это могло бы быть полезным [490]. Визуализация паращитовидных желез обычно не требуется до операции, хотя она может быть полезной в случаях, когда необходимо повторное обследование, или при рецидиве гиперпаратиреоза [491–493]. Из используемых методов изотопное сканирование с ^{99}Tc-Sestamibi с или без субтракции (вычитание изображений), вероятно, имеет самую высокую чувствительность, хотя ЯМР, КТ и УЗИ также считаются достаточно информативными [490–492, 494–502].

Убедительность доказательств

Показания для хирургической паратиреоидэктомии до сих пор четко не сформулированы, так как отсутствуют исследования, которые выявили бы те или иные абсолютные биохимические критерии, по которым можно было определить временную точку, после которой медикаментозная терапия гиперпаратиреоза становится неэффективной и необходимо прибегнуть к оперативному лечению. Было высказано предположение, что у больных с увеличением паращитовидных желез в качестве предикторов эффективности медикаментозной терапии можно использовать исследования массы паращитовидных желез при помощи ультрасонографии или радионуклидных методов. Однако, к сожалению, в настоящее время доказательств в пользу этого предположения недостаточно.

Как уже было сказано, в клинической практике используются разные типы операций. Имеются данные о том, что результативность и частота ре-

цидивов сопоставимы как при субтотальной, так и при тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией или без нее. Однако исследования, сравнивающие между собой эффективность этих оперативных методик, отсутствуют. Существует мнение, что тотальную паратиреоидэктомию, возможно, не следует выполнять больным, которым планируется трансплантация почки, так как после пересадки контроль сывороточных уровней кальция у этих больных может быть затруднен.

В то время как одни авторы считают, что визуализация паращитовидных желез для повторного обследования перед операцией необходима, другие – не поддерживают эту точку зрения. И исследования, сравнивающие результаты лечения с предоперационной визуализацией и без нее, отсутствуют.

Недавно внедрена альтернатива хирургическому удалению паращитовидных желез, при которой непосредственно в ткань паращитовидных желез вводится под контролем ультразвука спирт. Необходимы дополнительные долговременные исследования этого метода для оценки его отдаленных результатов [503].

ОГРАНИЧЕНИЯ

При отсутствии четких показаний к оперативному лечению, использовании различных типов операций, выполнении паратиреоидэктомии в ограниченных и разнородных группах больных, а также лимитированности периода их наблюдения трудно сформулировать обобщающие рекомендации по поводу паратиреоидэктомии при ХЗП.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Очевидно, что гиперпаратиреоз – частое осложнение ХЗП, которое требует контроля и адекватной терапии. Во многих случаях лечебная тактика ограничивается тщательным контролем уровня фосфора крови, дополнительным назначением препаратов кальция и применением стеролов витамина D. Тем не менее у некоторых больных эти меры недостаточны, и поэтому для них единственным методом, который может позволить эффективно контролировать повышенную активность паращитовидных желез, становится хирургическое лечение. Однако и при этом методе частота рецидивов остается высокой.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лечение гиперпаратиреоза остается трудной проблемой, в связи с чем необходимы дополнительные исследования в этом направлении. В частности, необходимо выявление корреляций между уровнем ПТГ и морфологическими изменениями костной ткани, а также определение целевых значений ПТГ, которые должны быть достигнуты при медикаментозной терапии. Нуждаются в оценке в отношении перспектив клинического применения и новые методы определения ПТГ. Кроме того, необходимо определить целевые уровни ПТГ для разных стадий хронической почечной недостаточности. Представляют интерес и сравнительные исследования медикаментозной и хирургической терапии, а также разработка новых подходов к контролю гиперпаратиреоза.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

15.1. При 3, 4 и 5-й стадиях ХЗП следует измерять сывороточный уровень общего CO_2.

15.1а. Частота этих измерений должна соответствовать стадии ХЗП (табл. 32) (МНЕНИЕ).

15.2. У больных с ХЗП 3–5-й стадий общий CO_2 в плазме крови следует поддерживать на уровне 22 мэкв/л (22 ммоль/л) (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). В случае необходимости для достижения этой цели следует дополнительно назначать щелочные соли (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

При ХЗП наблюдается снижение общего CO_2 сыворотки [504]. При СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 явный ацидоз присутствует у значительного числа больных [478]. И с прогрессией болезни количество таких пациентов увеличивается, так что уже среди диализных больных большинство имеет ацидоз [505].

ОБОСНОВАНИЕ

Классические исследования у человека демонстрируют сильное влияние хронического метаболического ацидоза, индуцированного экспериментально или развивающегося при хронических заболеваниях почек, на потерю минеральной составляющей кости [506–509]. Механизмы, посредством которых хронический метаболический ацидоз изменяет состав кости, изучались в экспериментальных исследованиях, выполненных в большинстве своем на животных, которых кормили избыточным количеством неорганических кислот, или на культурах бактерий, подвергшихся воздействию сред с различным pH. Эти работы показали,

Таблица 32. Частота измерения сывороточных уровней общего CO_2

Стадия ХЗП	Диапазон СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Частота измерений
3	30–59	По крайней мере, 1 раз в 12 месяцев
4	15–29	По крайней мере, 1 раз в 3 месяца
5	<15	По крайней мере, 1 раз в 3 месяца
	Диализ	По крайней мере, 1 раз в месяц

что хронический метаболический ацидоз приводит к изменениям в ионном составе кости, снижая содержание в ней апатита, натрия и калия [510]. При этом клеточные функции костной ткани изменяются таким образом, что ингибируется экспрессия матричного гена, связанного с остеобластической активностью [511], а остеокластическая активность увеличивается [512]. Кроме того, при хроническом метаболическом ацидозе снижаются трофические эффекты, оказываемые гормоном роста IGF-1 на увеличение массы и структуризацию кости [513]. Помимо этого в условиях ацидоза снижается синтез $1,25(OH)_2D_3$ в проксимальных канальцах почек [514], что приводит к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике, нарушается гомеостатическая связь между уровнями ионизированного кальция, ПТГ и $1,25(OH)_2D_3$ в крови, и таким образом распад кости становится чрезмерным [515, 516].

Переломы кости – относительно распространенное проявление хронического метаболического ацидоза [517]. Недавние исследования, проведенные с использованием динамической гистоморфометрии, продемонстрировали снижение минеральной плотности кости [518, 519] и скорости образования кости у пациентов с хроническим метаболическим ацидозом, однако подобных исследований пока еще мало, а результаты их остаются спорными. Показано, что у детей с хроническим метаболическим ацидозом уменьшается линейный рост [520]. Есть данные, что это состояние отчасти способствует развитию остеодистрофии у больных с хроническим заболеванием почек [53].

Убедительность доказательств

В литературе приводится мало данных о благоприятном влиянии устранения хронического метаболического ацидоза *per se* на остеодистрофию у больных с хронической почечной недостаточностью на диализе. В одном исследовании, включавшем 21 пациента на диализе, было показано, что после 18 месяцев наблюдения в группе больных с ацидозом (общий CO_2 = 15 ммоль/л), по данным биохимических анализов и биопсий, отмечалось прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза. Тогда как в контрольной группе (общий CO_2 = 24 ммоль/л) пациенты хотя и имели некоторую степень выраженности гиперпаратиреоза, тем не менее прогрессии этой патологии у них не отмечалось [521]. Еще в одном перекрестном исследовании, проведенном на 76 больных, было показано, что пациенты с нормальными гистологическими показателями, полученными при чрескожной биопсии гребня подвздошной кости, имели сывороточный уровень бикарбоната 23 ммоль/л. В то время как у больных с уровнем бикарбоната плазмы ниже 20 ммоль/л выявлялась умеренная или далеко зашедшая смешанная остеодистрофия [53]. Кроме того, существуют данные, что отсутствие ацидоза делает терапию остеодистрофии метаболитами витамина D более эффективной [522]. А у детей с почечным канальциевым ацидозом нормализация сывороточного бикарбоната – важное условие возврата к нормальным параметрам роста [520].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Измерение и контроль сывороточных уровней общего CO_2 показаны больным с 3, 4 и 5-й стадиями ХЗП [478] и у пациентов на хроническом диализе. Меры для поддержания сывороточных уровней CO_2 выше 22 ммоль/л оправданы для улучшения показателей гистологии кости и снижения чрезмерного белкового катаболизма [523]. Напоминаем клиницистам, что использование экзогенных солей щелочных металлов, содержащих цитрат, может увеличить диетическую абсорбцию алюминия у больных с ХЗП [521] как в додиализной стадии, так и у получающих лечение диализом [524]. Поэтому следует избегать применения цитратных щелочных солей у больных с ХЗП, получающих препараты, содержащие алюминий.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ

Будущие исследования эффектов хронического метаболического ацидоза и остеодистрофии должны быть направлены на более полное понимание патогенеза нарушений взаимосвязей между кальцием, витамином D, ПТГ и гормоном роста – IGF-1, а также значения этих нарушений для обмена костной ткани. Также остается неизвестной и заслуживает изучения роль в лечении остеопороза у больных с ХЗП, с хроническим метаболическим ацидозом или без него таких новейших терапевтических средств, как бифосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, или изофлавоны.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16. КОСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

16.1. После трансплантации почки следует контролировать уровни кальция, фосфора, общего CO_2 и интактный ПТГ в плазме крови (МНЕНИЕ).

16.1a. Частота этих измерений должна соответствовать сроку после трансплантации (табл. 33) (МНЕНИЕ).

16.2. В течение первой недели после трансплантации почки сывороточные уровни фосфора должны измеряться ежедневно. Реципиентам почечного трансплантата, у которых постоянно низкие уровни сывороточного фосфора (<2,5 мг/дл [0,81 ммоль/л]), должны быть дополнительно назначены фосфаты (МНЕНИЕ).

16.3. Для минимизации потери массы кости и остеонекроза следует обеспечить режим иммуносупрессивной терапии с минимально возможной эффективной дозой глюкокортикоидов (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО).

16.4. Реципиентам почечного трансплантата следует оценивать минеральную плотность кости (МПК) двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДЭРА – DEXA), чтобы оценить наличие или развитие остеопороза (МНЕНИЕ).

16.4a. ДЭРА-сканирование следует выполнять в ближайшем послеоперационном периоде и затем спустя 12 месяцев и 2 года после трансплантации почки (МНЕНИЕ).

16.4b. Если к моменту трансплантации или при последующих исследованиях сумма баллов МПК ≤2, то следует планировать терапию парентеральными аминобифосфонатами (МНЕНИЕ).

Таблица 33. Частота измерения кальция, фосфора, ПТГ и общего CO_2 после трансплантации почки

Параметры	Первые 3 месяца	От 3 месяцев до 1 года
Кальций	Каждые 2 недели	Ежемесячно
Фосфор	Каждые 2 недели	Ежемесячно
ПТГ	Ежемесячно	Каждые 3 месяца
Общий CO_2	Каждые 2 недели	Ежемесячно

Примечание. Спустя 1 год после трансплантации частота измерений должна зависеть от уровня почечной функции и соответствовать рекомендациям, приведенным в табл. 14–15, рекомендация 1.

16.5. Лечение нарушений костного и минерального обмена у реципиентов трансплантата должно проводиться в соответствии с уровнем почечной функции согласно рекомендациям 1–15 для больных с ХЗП (МНЕНИЕ).

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки, безусловно, эффективный метод терапии терминальной хронической почечной недостаточности. Однако в то время как успешная трансплантация почки отменяет много проблем уремии, которые не корригируются диализной терапией, остеодистрофия (нарушения ремоделирования и моделирования кости) сохраняется, и у 90–100% реципиентов имеются гистологические признаки остеодистрофии [525, 526] и остеопении (снижение массы кости) [527]. Важно отметить, что потеря массы кости в раннем посттрансплантационном периоде приводит в последующем к остеопении и остеопорозу (снижение массы кости более чем на 2 допустимых отклонения ниже пикового показателя массы кости для молодых взрослых лиц согласно Всемирной организации здравоохранения) [528]. Кроме того, обычно в первые 2 года после трансплантации значительное количество больных страдает от аваскулярного некроза (АВН) [527].

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия в ближайшем периоде после трансплантации почки весьма распространена и обычно обусловлена гиперпаратиреозом, который сохраняется с предшествующего периода хронического заболевания почек. Восстановление почечной функции частично аннулирует устойчивость к кальциемическому действию ПТГ и восстанавливает продукцию кальцитриола, что приводит в итоге к гиперкальциемии из-за увеличенной кишечной абсорбции кальция и влияния ПТГ на почечный транспорт кальция и обмен кости. С течением времени гиперкальциемия обычно разрешается, так как при достаточно сохранной функции почечного трансплантата гипертрофия паращитовидных желез регрессирует. Однако у 1–5% реципиентов продолжает сохраняться патологическая секреция ПТГ, которая обуславливает персистирующую гиперкальциемию и может потребовать паратиреоидэктомии.

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия встречается у 50–80% больных в первые 3 месяца после трансплантации почки и обусловлена гиперфосфатурией [529–544].

По истечении этого периода гипофосфатемия развивается в 0–26% случаев [541–544], и через 1 год после трансплантации она может сохраняться менее чем у 5% больных [542–544]. Гиперфосфатурия многофакторна по своей природе и связана с сохраняющимся гиперпаратиреозом [156, 529, 537, 538, 541, 545–551], иммуносупрессивными и диуретическими препаратами, уменьшением кишечной абсорбции фосфора [530, 534, 535, 537, 540, 552–554] и, возможно, с существованием такой фосфатурической субстанции, как фосфатонин, который присутствует в сыворотке больных с почечным трансплантатом [530, 539, 545, 546, 555, 556]. Эта фосфатурическая субстанция вызывает экскрецию фосфора с мочой независимо от действия паратгормона (ПТГ). У больных без ХЗП или почечного трансплантата гипофосфатемия требует коррекции, так как может привести к экстраренальным осложнениям, таким, как остеопения, остеомаляция [557–561], острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), нарушение сократимости миокарда, аритмии сердца, дыхательная недостаточность, неврологические осложнения, гемолитическая анемия и дисфункция лейкоцитов [562–565]. В связи с этим важно определить необходимость лечения гипофосфатемии и у реципиентов почечного трансплантата.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз после трансплантации почки может развиваться вследствие ряда причин. В частности, скелетная буферизация избыточных протонов способствует расстройствам метаболизма кальция и фосфора и нарушению ремоделирования кости. Коррекция ацидоза может помочь в нормализации электролитных нарушений и снижении влияния факторов, провоцирующих посттрансплантационный остеопороз.

Гиперпаратиреоз

После успешной трансплантации почки у многих больных могут сохраняться повышенными биохимические показатели гиперпаратиреоза [557, 566–572]. Стойкий гиперпаратиреоз оказывает негативное влияние на минерализацию кости и провоцирует усиление выраженности остеопении и повышение частоты переломов кости [557, 569]. Кроме того, он является потенциальным фактором риска гиперкальциемии, гипофосфатемии и, возможно, острого канальциевого некроза после трансплантации почки [571, 572]. В связи с вышесказанным Рабочая группа считает, что рекомендации по лечению хронического метаболического ацидоза должны выполняться надлежащим образом.

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперкальциемия

С восстановлением почечной функции после трансплантации почки паращитовидные железы, которые могут гипертрофироваться во время ХЗП, должны вернуться в прежнее состояние. Пока этого не произойдет, риск гиперкальциемии вследствие гиперпаратиреоза сохраняется. Приблизительно у 1–5% реципиентов трансплантата сохраняется гипертрофия паращитовидных желез и усиленная секреция ПТГ, что является показанием к паратиреоидэктомии.

Гипофосфатемия

После трансплантации часто развивается гипофосфатемия, которая обусловлена высокой степенью мочевой экскреции фосфатов при восстановлении почечной функции. Причина фосфатурии – снижение канальциевого максимума (Tm) для фосфатов в проксимальном канальце. Патогенез дисрегуляции канальциевого транспорта фосфатов многофакторный. В частности, она может быть обусловлена снижением уровней натрий-зависимого транспортера фосфатов II типа (NaPi2) в мембране щеточной каемки. Кроме того, в патогенезе этого нарушения большое значение придается ПТГ, глюкокортикоидам и фосфатонину. Последний – недавно обнаруженный гормональный регулятор транспорта фосфора, ответственный за развитие гипофосфатемии в случаях онкогенной остеомаляции и аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита (АДГР). Фосфатонин обычно синтезируется при участии сабтилизин-подобных пропротеиновых конвертаз и расщепляется эндопептидазами при экспрессии гена PHEX, ответственного за Х-связанную гипофосфатемию. При этой генетически обусловленной остеомаляции мутации PHEX приводят к недостаточной деградации фосфатонина и тяжелой гипофосфатемии из-за снижения активности NaPi2 вследствие его ингибирования в проксимальном канальце. Похожий механизм может развиваться и после трансплантации почки, когда персистирующая гипофосфатемия обусловлена высокими уровнями фосфатонина.

Гиперпаратиреоз

Изменения биохимических параметров, свидетельствующие о наличии гиперпаратиреоза, могут сохраняться у большого числа больных после успешной трансплантации почки [547–551, 573–579]. Полагают, что повышение уровня ПТГ обусловлено увеличением массы клеток паращитовидной железы, которое развивается по мере прогрессирования

ХЗП и может сохраняться после трансплантации почки [547–551, 557, 566–579]. В то же время адекватная продукция почечным аллотрансплантатом 1,25-дигидроксивитамина D_3 и регресс гиперфосфатемии могут оказать благоприятное воздействие на гиперпаратиреоз [156, 542, 580, 581], и уровни ПТГ имеют тенденцию уменьшаться со временем, так как гиперплазированные паращитовидные железы подвергаются инволюции [582, 583].

Проведено множество длительных исследований динамики уровней ПТГ после трансплантации почки. Показано, что они сначала быстро падают и затем продолжают снижаться, но с более медленной скоростью, уменьшаясь, как правило, на 50% в течение 14 дней после трансплантации [547–551, 573–579, 582, 583]. В течение приблизительно 3–6 месяцев после успешной трансплантации можно ожидать, что половина больных с креатинином плазмы <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) будет иметь нормальные уровни интактного ПТГ [547, 579, 584]. В большинстве работ приводятся данные о том, что спустя 1 год после трансплантации уровни интактного ПТГ обычно возвращаются почти к нормальным [542, 547–550, 579–581, 584–590]. Однако некоторые авторы сообщают, что ПТГ может оставаться повышенным, возможно вследствие стойкой гиперплазии паращитовидных желез. В частности, в одном из исследований были выявлены сохраняющиеся через 24 месяца после трансплантации высокие уровни ПТГ у 50% больных [543]. В другом долговременном исследовании у 21% больных через 15 лет после ТП обнаруживались достоверные биохимические признаки гиперпаратиреоза [591], но, возможно, это было связано с низкими уровнями почечной функции у этих пациентов [156, 575].

Персистирование гиперпаратиреоза после ТП ассоциируется с длительностью лечения диализом до пересадки [592], а также с наличием высоких уровней ПТГ [156] и сывороточного кальция к моменту операции [568, 593]. Кроме того, имеются данные, правда противоречивые, относительно значения генотипа рецептора витамина D для этого персистирования. Так, в одном исследовании обнаружено, что более низкие посттрансплантационные уровни ПТГ выявляются у больных с генотипом BB рецептора витамина D [577], а в других работах такое снижение было отмечено при генотипе bb [578].

В ряде случаев для коррекции гиперпаратиреоза после трансплантации почки требуется паратиреоидэктомия. В целом в большинстве исследований приводятся данные о необходимости хирургического лечения гиперпаратиреоза приблизительно у 5% реципиентов, однако эта цифра может варьировать от 1 до 20% в зависимости от центра трансплантации [575, 576, 584, 587, 592, 594–599]. Паратиреоидэктомия может быть показана при стойкой гиперкальциемии у больных после трансплантации (особенно если сывороточный кальций ≥11,5 мг/дл [2,87 ммоль/л]) [595, 596]. Другими показаниями являются кальцифилаксия, быстрое прогрессирование сосудистой кальцификации, наличие симптомов гиперпаратиреоидной болезни кости и развитие спонтанных переломов при наличии повышенного уровня ПТГ [575, 576, 584, 587, 588, 592, 594–599].

Нет единого мнения по поводу того, когда после трансплантации почки следует прибегать к хирургическому лечению гиперпаратиреоза. Некоторые авторы считают, что для оценки степени его регрессии необходимо ожидать не менее 1 года [597]. Также отсутствуют четкие рекомендации относительно типа операции: некоторые авторы предлагают выполнять субтотальную, другие – тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ткани паращитовидной железы [575, 576, 584, 587, 592, 594–596].

Предшествующие исследования, сравнивающие прогностическое значение определения концентрации С-терминального ПТГ в плазме крови, выявили, что эта методика может не отражать повышение N-терминального фрагмента ПТГ [549, 550, 557, 558, 578, 581, 600–602]. Кроме того, уровни ПТГ не всегда показательны для оценки скорости обмена кости у больных с почечным трансплантатом [557, 558, 581, 600–602]. Т. е. фактически уровни ПТГ могут иметь лишь ограниченное значение для исследования обмена кости у реципиентов почечного трансплантата. Так, в одном из исследований было показано, что из 4 больных с уровнями ПТГ >100 пг/мл (11,0 пмоль/л) у 3 пациентов был нормальный обмен кости [601]. Есть работы, демонстрирующие тот факт, что после пересадки почки больные с остеопенией могут иметь несколько вариантов изменений структуры кости, не обусловленных гиперпаратиреозом. В этих наблюдениях описывается наличие у таких пациентов низкообменного поражения кости [557, 600], изменения, сходные с остеопорозом, с упорным гиперпаратиреозом [551, 578, 602, 603] и даже с остеомаляцией [581]. Проведенные ранее работы показали относительно высокую распространенность ускорения обмена кости у больных с почечным трансплантатом. Однако более свежее перекрестное исследование результатов биопсий кости у больных с почечным трансплантатом, наблюдавшихся в среднем 5,4 года после трансплантации, выявило низкий обмен кости у 46% реципиентов. Время запаздывания минерализации было увеличено приблизительно у 88% обследованных больных. И уровни ПТГ не всегда отражали скорость обмена кости [558].

Остеопения/остеопороз и переломы

Остеопения – почти постоянная находка в позднем посттрансплантационном периоде (более 2 лет после пересадки почки) [525, 604]. Прежние исследования недооценивали серьезность остеопении, так как они проводились в то время, когда остеопения не была широко распространена к моменту трансплантации [525, 526]. Предтрансплантационный фиброзный остит и предшествующая остеодистрофия, связанная с высокими темпами обмена кости или остеомаляцией, были в то время преобладающими формами болезни кости, и остеопения обычно не ассоциировалась с хронической диализной терапией [605]. По результатам же недавних исследований остеопения, отчасти обусловленная адинамическими нарушениями кости, стала более распространенной при ХЗП и является важной составляющей в спектре костной патологии к моменту трансплантации почки [23, 559].

Высокая частота переломов трабекулярных костей осложняет течение посттрансплантационного периода при пересадке солидных органов (почка, печень, сердце, легкое и поджелудочная железа). Наиболее часто повреждаются тела позвонков, ребра и бедренные кости. Такие переломы, наблюдающиеся в течение всего посттрансплантационного периода, значительно увеличивают затраты на медицинскую помощь и являются одним из главных препятствий для реабилитации больных. К основным причинам повышения риска переломов в популяции пациентов с трансплантированной почкой относят главным образом остеодистрофию, которая может объясняться различными патогенетическими механизмами, но наиболее важным считается быстрое снижение массы кости в течение первых 2 лет после трансплантации. Этиология этой ранней посттрансплантационной потери кости неизвестна, и ее патофизиологический механизм точно не определен. Однако, по мнению большинства авторов, применение после пересадки почки глюкокортикоидов, так же как и в других клинических ситуациях, требующих их использования, является главным фактором снижения функции остеобластов и потери костной массы. Реципиенты почечного трансплантата должны постоянно мониторироваться на предмет развития быстрой потери костной массы. Клиническим стандартом для измерения МПК является ДЭРА [528], и это исследование должно регулярно проводиться всем больным после пересадки. При выявлении остеопороза необходимо начинать проведение соответствующей терапии.

Природа остеодистрофии до трансплантации в последнее десятилетие изменилась: чаще стала выявляться остеопения. И как следствие, к моменту пересадки почки у значительного количества больных формируется адинамическая болезнь кости. В то же время определенное количество пациентов имеют быструю потерю костной массы после пересадки. Поэтому частота посттрансплантационных переломов остается высокой и остеодистрофия (обычно в виде остеопороза) с переломами и остеонекрозом является одним из основных осложнений, определяющих прогноз после пересадки почки.

Высокая частота переломов, даже в большей степени, чем пересадку почки, осложняет трансплантацию сердца, печени, поджелудочной железы и легкого. Хронические болезни, ведущие к трансплантации этих органов, часто ассоциируются с остеопенией, развивающейся из-за низкой физической активности или иммобилизации больных. В течение первых 6 месяцев после операции наблюдается крайне выраженное уменьшение массы кости, приводящее к значительному снижению ее минеральной плотности. Как следствие, первые 2 года посттрансплантационного периода осложняются высокой частотой переломов. Фактором, способствующим быстрой потери костной массы после трансплантации этих органов, так же как и после пересадки почки, считается применение глюкокортикоидов и иммуносупрессивной терапии [606–611].

УБЕДИТЕЛЬНОСТЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Гипофосфатемия

Рабочая группа не нашла в литературе каких-либо публикаций о проведении двойных слепых, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований (наиболее достоверные доказательства), оценивающих лечение гипофосфатемии у больных с ренальным трансплантатом. Есть описания результатов 2 проспективных исследований влияния восполнения фосфатов. В одной из работ изучалась отдельная группа больных до лечения и после лечения [156]; в это очень кратковременное исследование, продолжавшееся только 15 дней, были включены больные после трансплантации с сывороточным фосфором <3,5 мг/дл. Пересадка почки была выполнена в среднем через 41 месяц после начала диализной терапии, и у всех пациентов функция трансплантата была нормальной. Больные перорально принимали нейтральный фосфат в дозировке 750 мг дважды в день и были повторно исследованы после 2 недель терапии. Считается, что фосфатные добавки способствуют снижению уровня кальция в плазме, увеличению сывороточного фосфора, повышению уровня ПТГ и снижению концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в крови. Однако в этом исследовании сывороточный уровень фосфора до 4,5 мг/дл (1,45 ммоль/л) увеличился

лишь у очень малого числа больных. Авторы работы предположили, что введение фосфатов после трансплантации почки может ухудшать течение гиперпаратиреоза и при их назначении необходимо поддерживать на достаточном уровне концентрацию кальцитриола, что позволит избежать возрастания уровня ПТГ.

Другое контролируемое рандомизированное исследование было проведено у реципиентов пересаженной почки с гипофосфатемией (сывороточный фосфор – 0,93–2,34 мг/дл [0,30–0,76 ммоль/л]) [532]. Больные в течение 3 месяцев принимали нейтральный фосфорнокислый натрий или хлористый натрий. Через 2 недели в группе больных, получавших фосфатные добавки, уровни сывороточного фосфора увеличились, но к 12-й неделе исследования обе группы имели средние уровни фосфора приблизительно 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л). В начале этого исследования содержание фосфора в мышцах было ниже нормы в обеих группах. Через 3 месяца в группе пациентов, которым вводились фосфатные добавки, содержание мышечной АТФ было несколько выше, чем в группе больных, принимавших хлорид натрия, но это повышение было статистически недостоверно. В группе леченных фосфатом также имелась тенденция к более высоким уровням плазменного бикарбоната. Уровни ПТГ снижались в обеих группах.

В еще одном исследовании 10 больным после трансплантации почки перорально был назначен карбонат кальция (1000 мг/день) одновременно с дигидротахистеролом (0,37 мг/день) или с кальцитриолом (0,60 мкг/день) [540]. Все больные имели сывороточные уровни креатинина <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л), пересадка у них была выполнена в сроки от 0 до 44 месяцев (в среднем 14 месяцев) от начала диализной терапии, пациенты принимали назначенные прежде фосфатные добавки. На фоне терапии карбонатом кальция и аналогами витамина D дозу фосфатных добавок удалось уменьшить с 8,0 до 4,6 г/день, при этом сывороточный фосфор оставался в диапазоне 2,7–3,1 мг/дл (0,87–1,00 ммоль/л). Уровень кальция плазмы крови возрос с 9,3 мг/дл (2,32 ммоль/л) до 10,0 мг/дл (2,50 ммоль/л), а концентрация ПТГ снизилась на 30–40% от исходного уровня. Так же уменьшилась фракционная ренальная экскреция фосфора.

Рабочая группа отмечает, что у больных без почечной патологии или после трансплантации почки существует общепринятая практика назначать перорально фосфатные добавки только в тех случаях, когда сывороточный фосфор становится ниже 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) [562–565]. Тогда как уровень фосфора плазмы уже ниже 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) обычно оценивается как тяжелая гипофосфатемия, при которой пациентам без ХЗП следует начинать перорально или внутривенно вводить фосфаты [562–565].

Рабочая группа отмечает, что при анализе литературы складывается впечатление отсутствия ясного представления того, при каком уровне сывороточного фосфора следует начинать восполнение фосфатов у реципиентов почечного трансплантата. В одном недавнем обзоре на эту тему высказано предположение, что введение фосфатных добавок после пересадки почки показано в тех случаях, когда сывороточный уровень фосфора падает ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) [612].

Основываясь на обзоре доступной литературы, Рабочая группа рекомендует назначение перорально фосфатных добавок больным с почечным трансплантатом с концентрацией фосфора в плазме крови <1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л). При этом целевым является уровень сывороточного фосфора от 2,5 до 4,5 мг/дл (0,81–1,45 ммоль/л). При уровне фосфора крови 1,6–2,5 мг/дл (0,52–0,81 ммоль/л) пациенты после пересадки часто также могут нуждаться в пероральных фосфатных добавках для достижения целевого диапазона 2,5–4,5 мг/дл (0,81–1,45 ммоль/л). Кроме того, Рабочая группа рекомендует, чтобы при применении фосфатных добавок уровни сывороточного фосфора и кальция измерялись, по крайней мере, еженедельно. Если уровни фосфора плазмы крови превышают 4,5 мг/дл (0,81 ммоль/л), то доза фосфата должна быть уменьшена.

Если спустя более чем через 3 месяца после трансплантации почки для поддержания уровней сывороточного фосфора >2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) требуется введение пероральных фосфатных добавок, то необходимо определить уровни ПТГ и обследовать пациентов на предмет сохраняющегося гиперпаратиреоза. Такие больные могут нуждаться в применении пероральных добавок кальция, возможно совместно с назначением аналогов витамина D.

Спустя 3 месяца после трансплантации почки уровни ПТГ, кальция и фосфора должны измеряться с частотой, которая соразмерна величине СКФ (см. рекомендацию 1). Табл. 34 перечисляет некоторые из доступных препаратов для восполнения фосфатов.

Остеопения/аваскулярный некроз и переломы

Природа остеодистрофии после трансплантации почки изучена недостаточно. Сообщается о гистологическом исследовании этой патологии лишь менее чем у 200 реципиентов почечного трансплантата. В работе итальянских авторов [525] выявлено 3 вида гистологических изменений: низкообменные повреждения кости (подобные остеопорозу), пер-

Таблица 34. Коммерчески доступные препараты для восполнения фосфатов

Препарат/добавка	Содержание фосфора/фосфатов
Fleets Phospho-Soda, жидкость	12,4 мэкв/мл фосфата; 4,15 ммоль/мл фосфора
K-Phos, таблетки	500 мг фосфата калия; 114 мг фосфора
K-Phos MF, таблетки	155 мг фосфата калия; 250 мг фосфата натрия
K-Phos нейтральный, таблетки	155 мг фосфата калия; 852 мг диосновного фосфата натрия; 130 мг моноосновного фосфата натрия
K-Phos № 2, таблетки	250 мг фосфора; 305 мг фосфата калия; 700 мг фосфата натрия
Neutra-Phos, порошок	1,25 г пакет = 250 мг фосфора
Neutra-Phos K, порошок	1,45 г пакет = 250 мг фосфора
Phosphate-Sandoz, таблетки	500 мг фосфора

систирующий фиброзный остит и остеомаляция. Другие исследователи [526] описали через 1 год после трансплантации у высокого процента пациентов персистирующую остеодистрофию и остеопению, но не смогли установить зависимость между показателями гистоморфометрии и клинической симптоматикой. Кроме того, сообщается о выявлении у больных с аваскулярным некрозом очень низкой скорости образования кости [527].

В недавних исследованиях описаны высокая распространенность низкообменной патологии кости, остеопороза и остеомаляции после трансплантации почки [558]. Исследования МПК установили быстрое уменьшение костной массы после трансплантации почки с достижением ее наиболее низкого уровня приблизительно через 6 месяцев. Затем в течение 1 года это снижение массы кости имело тенденцию замедляться или даже увеличиваться [557]. С тех пор как часть описанных выше исследований была выполнена, остеодистрофия при ХЗП существенно эволюционировала. Распространенность остеомаляции уменьшилась. У больных с 5-й стадией ХЗП стала распространенной новая форма остеодистрофии – адинамическое нарушение кости (также известное как «адинамическая болезнь кости» или «низкообменная болезнь кости»), развивающееся независимо от алюминиевой интоксикации [613]. И эффект трансплантации почки на эту форму остеодистрофии, сформировавшейся до пересадки, не вполне ясен.

Исследование 20 больных с умеренно выраженным фиброзным оститом, развившимся до трансплантации почки, продемонстрировало, что у всех больных основная потеря костной массы отмечалась в течение 6 месяцев после пересадки [557]. Это снижение характеризовалось заметным уменьшением поступления минералов и скорости образования кости, приводя к значительному удлинению времени задержки минерализации и периодов образования кости. В то время как скорость резорбции кости, повышенная до трансплантации, возвращалась к норме. Это коррелировало с уменьшением МПК по результатам денситометрии кости, оцененной двухфотонной абсорбциометрией. При этом снижение плотности кости было, как уже сказано выше, максимальным к 6-му месяцу наблюдения и продолжало выявляться и через 18 месяцев после трансплантации. Таким образом, у этих больных после пересадки почки развивались остеопороз и адинамическое нарушение кости, однако оценить выраженность этой патологии в динамике не удалось, так как скорость прогрессии адинамической болезни у обследованных больных до трансплантации была неизвестна. Результаты других авторов подтвердили эти данные и, кроме того, позволили сделать вывод, что остеомаляция после пересадки почки выявляется чаще, чем ожидалось [558]. В частности, исследование с применением ДЭРА у 34 реципиентов почечного трансплантата продемонстрировало, что содержание минеральных веществ в кости и МПК в течение 5 месяцев после операции были снижены на 7 и 5% соответственно [559]. Эти же авторы отметили 3% прогрессирующее снижение МПК позвоночника через 3 и 5 месяцев после трансплантации. Крупные перекрестные исследования плотности костной массы у реципиентов трансплантированной почки также демонстрируют, что ее снижение продолжается в течение первых 2 лет: на 10% к 12-му месяцу и на 16% через 24 месяца после пересадки по сравнению с аналогичными показателями в популяции без заболеваний почек [604].

Остеодистрофия и снижение минеральной плотности кости после трансплантации почки заметно увеличивают частоту переломов: с 0,009 перелома/пациента в год до пересадки до 0,032 перелома/пациента – после трансплантации [614]. При этом переломы периферических костей развиваются у 10–15% больных, позвоночника – в таком же проценте случаев.

Персистирующий гиперпаратиреоз – фактор, который может играть роль в развитии остеопении после трансплантации почки. Остеопения была

описана у больных с первичным гиперпаратиреозом [615]. После трансплантации почки неясно, является ли гиперпаратиреоз ведущим фактором, способствующим ранней потере костной ткани, развивающейся еще до инволюции гипертрофированных паращитовидных желез [530]. Фиброзный остит после трансплантации почки является менее частой патологией, но все же диагностируется при гистологических исследованиях костной ткани [526, 557, 558, 582]. Недавние исследования показали, что выраженность гиперпаратиреоза до пересадки отражает последующую степень изменения МПК позвоночника [616].

Глюкокортикоидная терапия (например, преднизоном) – ведущий фактор в развитии остеопении. Предполагается, что глюкокортикоиды оказывают негативное влияние на метаболизм кальция, результатом которого может быть уменьшение массы кости [617, 618]. Влияние это заключается в увеличении экскреции кальция и фосфора с мочой, в прямом и опосредованном (связанном с метаболизмом витамина D) ингибировании кишечной абсорбции кальция, а также в супрессии остеобластов и активировании функции остеокластов [618–621]. Подтверждается это исследованиями с использованием неинвазивных методов, которые выявили супрессию сывороточного остеокальцина и мочевого гидроксипролина во время короткого курса (12 недель) терапии преднизоном в высокой дозе (в среднем – 34 мг/день) у больных с офтальмопатией Грейвса* [619, 622]. Имеются также несколько противоречивые данные о том, что кумулятивная и поддерживающая дозы преднизона отрицательно коррелируют с массой кости и показателями обмена костной ткани после трансплантации почки [558].

Используя описанную ранее в этих рекомендациях методику выбора опубликованных исследований, Рабочая группа идентифицировала 5 работ, проведенных на материале наблюдений 302 больных, в которых исследовалась зависимость между терапией комбинацией стероидов и иммунодепрессантов и минеральной плотностью кости (МПК) [561, 623–626]. Четыре контролируемых исследования в качестве метода измерения МПК использовали ДЭРА, в одной работе (случай–контроль) [624] была применена двухфотонная абсорбциометрия. Три из пяти исследований были ретроспективными [561, 624, 625]; другие 2 – проспективными, рандомизированными и контролируемыми [623, 626]. Во всех этих работах изучались различные группы больных и разные вмешательства, что не позволило Рабочей группе провести специфическую выборку или метаанализ результатов. Таким образом, доказательной базой явился качественный литературный обзор этих исследований.

Три контролируемых исследования [561, 625, 626] оценивали различные варианты комбинаций стероидов и иммунодепрессантов. В одном проспективном исследовании [626] авторы сравнили однокомпонентную, двухкомпонентную и трехкомпонентную терапию. Было выявлено, что монотерапия циклоспорином вела к улучшению показателей МПК по сравнению с комбинацией преднизон + циклоспорин или преднизон + циклоспорин + имуран. Не получено каких-либо статистически значимых различий в МПК у больных на двухкомпонентной или на трехкомпонентной терапии в течение 18 месяцев наблюдения [626]. Другое ретроспективное исследование также не выявило различий в показателях МПК в сроки от 7 до 15 лет после трансплантации у больных, принимающих циклоспорин, в сравнении с пациентами, получавшими комбинацию преднизон + азатиоприн [625]. И наконец, еще одно ретроспективное исследование сравнивало больных, которые принимали <10 мг преднизона в сутки, с больными, принимавшими этот препарат в дозе >10 мг в сутки [561]. В конце 1-го года результаты измерений МПК методом ДЭРА немного улучшились в группе с низкими дозами преднизона в сравнении с группой больных, получавших высокие дозы, и различия между двумя группами были статистически значимы (d = 1,409; 95% ДИ, 0,92–1,02; d-тест Хеджеса на стандартизированные размеры эффекта).

В контролируемом исследовании у детей авторы оценили изменение МПК у больных, переведенных с терапии преднизоном на лечение дефлазакортом, и в группе пациентов, продолжавших принимать преднизон. Период наблюдения составил 1 год, и в том и другом случае указанные препараты давались в комбинации с циклоспорином и азатиоприном или с микофенолатом [623]. В обеих группах было обнаружено снижение МПК, и статистически значимых различий по этому параметру между 2 группами не было выявлено.

Иммуносупрессивная терапия может оказывать влияние на ремоделирование кости. Реципиенты трансплантата обычно принимают циклоспорин А или такролимус. Эти иммуносупрессивные средства используются в больших дозах при трансплантации сердца и печени, с чем может быть связана более выраженная остеопения у этих больных по сравнению с реципиентами трансплантированной почки, при которой обычно используются более

* Болезнь Грейвса – диффузный токсический зоб. – *Примеч. переводчика.*

низкие дозы этих препаратов. In vitro показано, что основной эффект циклоспорина на остеоциты заключается в ингибировании остеокластической резорбции кости [627], возможно за счет снижения формирования зрелых остеокластов [628]. Влияние циклоспорина А на обмен костной ткани *in vivo*, вероятно, отличается от такового *in vitro*. Эффекты циклоспорина А на моделирование кости были изучены на крысах [629–631]. Серия экспериментальных работ продемонстрировала, что циклоспорин А вызывает остеопению посредством стимуляции резорбции, и повышение уровней остеокальцина подтверждало ускорение обмена костной ткани. Нельзя напрямую экстраполировать эти данные на реципиентов почечного трансплантата, но результаты этих исследований указывают необходимость тщательно анализировать комбинированное влияние кортикостероидов и циклоспорина А на посттрансплантационную остеодистрофию. Кроме того, экспериментальные данные показывают, что скорость резорбции кости выше ожидаемого после трансплантации уровня. С другой стороны, в одной из публикаций на эту тему была высказана мысль, что применение циклоспорина А у больных с почечным трансплантатом уменьшает частоту развития аваскулярного некроза (АВН), так как введение этого препарата позволяет использовать более низкие дозы стероидов [632]. Однако это исследование было не совсем корректно выполнено, так как сравнивались разные группы больных, наблюдавшихся в различные сроки после ТП и в разные временные периоды. Увеличение уровня остеокальцина при посттрансплантационной остеодистрофии под влиянием циклоспорина А может дополнительно негативно влиять на прогрессию низкообменной остеодистрофии, обусловленной введением глюкокортикоидов. Кроме того, ухудшение функции почечного трансплантата из-за нефротоксического эффекта циклоспорина и такролимуса может привести к развитию вторичного гиперпаратиреоза, особенно при снижении скорости клубочковой фильтрации на 40–50% от нормальной [633].

Аваскулярный некроз (АВН)

Аваскулярный некроз – хорошо известное осложнение трансплантации почки. Патологический процесс обычно начинается с разрушения поверхностной части головки бедренной кости и хряща ее несущей поверхности. Со временем область повреждения распространяется на большую часть головки бедренной кости. Из-за выраженного болевого синдрома пациенты часто неспособны опираться на бедро. Нередко поражаются и другие несущие суставы [634]. Представления о патогенезе этого осложнения основываются на повышении внутрикостного давления и выявлении в зоне повреждения в большом количестве жировых клеток. В связи с этим было высказано предположение о том, что пролиферация жировых клеток вызывает повышение внутрикостного давления, из-за чего нарушается перфузия кости [634]. В литературе обсуждается значение для развития АВН дозы глюкокортикоидов после трансплантации почки [635] и длительности предшествующего пересадке диализа [527]. Риск развития аваскулярного некроза, вероятно, выше у больных, долго лечившихся диализом [527]. Однако в описываемых работах нет упоминания о типе болезни кости, которую эти больные имели до ТП, хотя есть данные, что фиброзный остит и остеомаляция чаще выявляются у пациентов, длительно получавших диализ [18, 636].

Рабочая группа обнаружила 7 исследований, в которых изучалась связь между применением иммунодепрессантов и глюкокортикоидов и развитием аваскулярного некроза [632, 637–642]. Все работы различались применением или разных доз глюкокортикоидов, или использованием комбинации иммунодепрессантов и глюкокортикоидов. В целом проанализированы материалы наблюдений 1471 больного. Большинство больных было прослежено в 3 ретроспективных исследованиях [632, 641, 642]; таким образом, большая часть данных о больных получена в работах с недостаточной доказательной базой. Пять контролируемых исследований сравнивали высокие и низкие дозы глюкокортикоидов [638–642]. Во всех работах глюкокортикоиды назначались вместе с азатиоприном, различий между применением преднизона и преднизолона не было и использовались различные дозировки этих препаратов. Таким образом, данные этих исследований не позволили Рабочей группе определить «лучшую» дозу глюкокортикоидов.

Метаанализ описанных 5 исследований показал, что применение высоких доз глюкокортикоидов в сочетании с азатиоприном ассоциируется со значительно большей частотой выявления случаев аваскулярного некроза по сравнению с комбинацией азатиоприна и низких доз глюкокортикоидов ($P < 0{,}001$, d-тест Хеджеса, отношение рисков, рассчитанное по методу Хассельблада и Хеджеса [38]). Результаты представлены на рис. 16. Эти данные были подтверждены также и при помощи метода оценки соотношения рисков (отношение рисков = 2,74; 95% ДИ, 1,69–4,44; $P < 0{,}001$).

Чтобы еще более облегчить интерпретацию этих результатов, был выполнен статистический анализ в форме отражения биноминального размера влияния. Этот анализ показал, что больные, получавшие глюкокортикоиды в больших дозах, имеют более

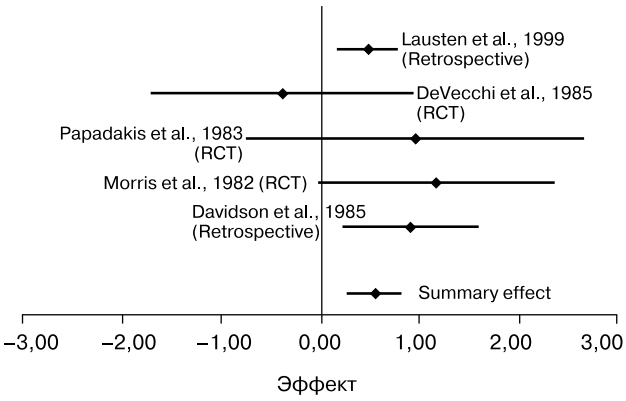


Рис. 16. Размеры влияния и 95% ДИ для РКИ и ретроспективных исследований распространенности аваскулярного некроза

чем в 1,5 раза увеличенный риск развития аваскулярного некроза в сравнении с пациентами, принимавшими глюкокортикоиды в низких дозах.

Рабочая группа также отметила, что в представленных исследованиях циклоспорин был компонентом терапии только в 2 случаях [632, 637]. Таким образом, необходима осторожность в экстраполяции этих наблюдений на используемые в настоящее время режимы иммуносупрессии, которые часто включают циклоспорин или другие ингибиторы кальцинейрина.

Терапия посттрансплантационной остеодистрофии

Следует всерьез рассматривать замещающую терапию гонадными стероидными гормонами больных после трансплантации с дефицитом эстрогена и тестостерона. Имеются эффективные методы лечения, позволяющие увеличить массу кости у больных с остеопорозом, хотя их использование после трансплантации недостаточно изучено. В то же время больные с заболеваниями почек часто имеют дефицит гонадных гормонов, коррекция которого не проводится.

Основной группой препаратов для терапии посттрансплантационной потери кости считаются бифосфонаты. Эти препараты имеют уникальную способность фиксироваться на поверхности кости в течение длительного времени [643]. Их главным механизмом действия является ингибирование остеокластической резорбции костной ткани. При постоянном введении такие препараты, как этидронат (etidronate), доступный в США, памидронат (pamidronate) и алендронат (alendronate), ингибируют помимо резорбции и образование кости. Прерывистое же введение этидроната, согласно последним данным, поддерживает его антирезорбтивный эффект. Кроме того, обсуждается его возможное положительное влияние на массу кости и снижение риска переломов при остеопорозе [644]. В то же время сообщается, что лечение этидронатом пациентов после трансплантации было недостаточно эффективным как в отношении профилактики потери МПК, так и предотвращения переломов [645, 646].

Аминогидроксипропилидин (АГП), или памидронат, использовался у больных, принимавших стероиды, и хорошо сохранял массу кости [647]. О применении АГП у больных без болезни Педжета имеются лишь ограниченные данные. При болезни Педжета эффекты АГП после одной инъекции сохраняются в течение многих месяцев. Недавно появились сообщения о применении АГП у больных с пересаженной почкой или с пересаженным сердцем. В этих работах приводятся многообещающие предварительные результаты профилактики изменений МПК через 6 месяцев и 1 год при использовании это препарата [648, 649]. Небольшое рандомизированное исследование больных, получавших в начале посттрансплантационного периода памидронат [648], продемонстрировало, что через 12 месяцев пациенты контрольной группы потеряли 6,4% МПК по сравнению с отсутствием снижения МПК в группе леченых [646].

Другой препарат, алендронат, недавно был тщательно изучен при остеопорозе [650]. Женщины, принимающие алендронат, имели прогрессивное увеличение МПК всех участков скелета, включая позвоночный столб, шейку и вертел бедренной кости. Еще в одном исследовании введение этого препарата также привело к увеличению на 2,5% МПК всех костей скелета и к снижению на 48% доли женщин с потерей высоты тел позвонков и с новыми переломами позвоночника. У больных с остеопорозом алендронат, вероятно, может прогрессивно увеличивать массу кости в позвоночнике, бедре и всем организме и уменьшать распространенность переломов позвоночника. Недостаток терапии этим препаратом заключается в том, что он доступен в США только в пероральной форме и должен применяться очень аккуратно во избежание появления поражения пищевода [651].

Большие ожидания связаны с внедрением в практику другого ингибитора резорбции – кальцитонина. Этот естественный гормон интенсивно изучается. Показано, что он эффективен не только в лечении болезни Педжета, злокачественного остеолиза и высокообменного остеопороза [652], но и способен предотвращать снижение массы кости при традиционном остеопорозе [653]. Недавнее сообщение [654] описывает хорошие отдаленные результаты (1 год) даже после кратковременной терапии (6–8 недель) этим препаратом. Также подают

надежду клинические исследования кальцитонина у больных, получающих лечение глюкокортикоидами [655]. Кальцитонин способен непосредственно ингибировать остеокласты [656] и, как показывают данные *in vitro*, может стимулировать функцию остеобластов [657]. До недавнего времени применение в клинической практике кальцитонина лимитировалось наличием только его инъекционной формы. Разработка назальной формы препарата значительно расширила возможности его использования [658]. Этот препарат имеет низкую токсичность и мало побочных эффектов, которые при интраназальном введении практически не развиваются. Кроме того, назальная форма обладает очень хорошей биодоступностью, которая составляет не менее 50–100% от этого показателя при внутривенном введении препарата [659]. Испытания на животных подтвердили его низкую токсичность и продемонстрировали ограниченное влияние на супрессию остеокластической активности без отрицательных воздействий на остеогенез [660]. Небольшое рандомизированное исследование эффективности назального кальцитонина (200 МЕ) в сравнении с пероральным клодронатом (800 мг/дл; бифосфонат – не доступный в США) у больных в позднем посттрансплантационном периоде выявило одинаковое увеличение массы кости в обеих группах (при сопоставлении с контрольной, «нелеченой» группой). И это увеличение не повлияло значимо на МПК [661].

Мочегонные препараты тиазидовой группы и фуросемид, обычно используемые после трансплантации, оказывают различное влияние на метаболизм кальция и кости. Описано, что тиазиды способны нивелировать неблагоприятный эффект стероидов на обмен кальция [662]. Однако фуросемид, часто применяемый для контроля артериальной гипертонии и степени гидратации, вызывает кальциурию и потенциально способен ускорять резорбцию кости. Одно исследование продемонстрировало, что тиазиды уменьшали потерю кальция с мочой и увеличивали его кишечную абсорбцию у больных, принимающих стероиды [662]. Другие исследования (у лиц, не принимавших стероиды) показали снижение резорбции кости [663] и уменьшение частоты переломов бедра у больных старшей возрастной группы [664]. Применение тиазидов ассоциируется с прогрессией ряда метаболических нарушений (например, гиперлипидемии, гипокалиемии), которые также наблюдаются и при терапии стероидами. Эти препараты способны усиливать атерогенное действие глюкокортикоидов, в связи с чем следует соблюдать осторожность при использовании тиазидов у реципиентов трансплантированной почки.

ОГРАНИЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

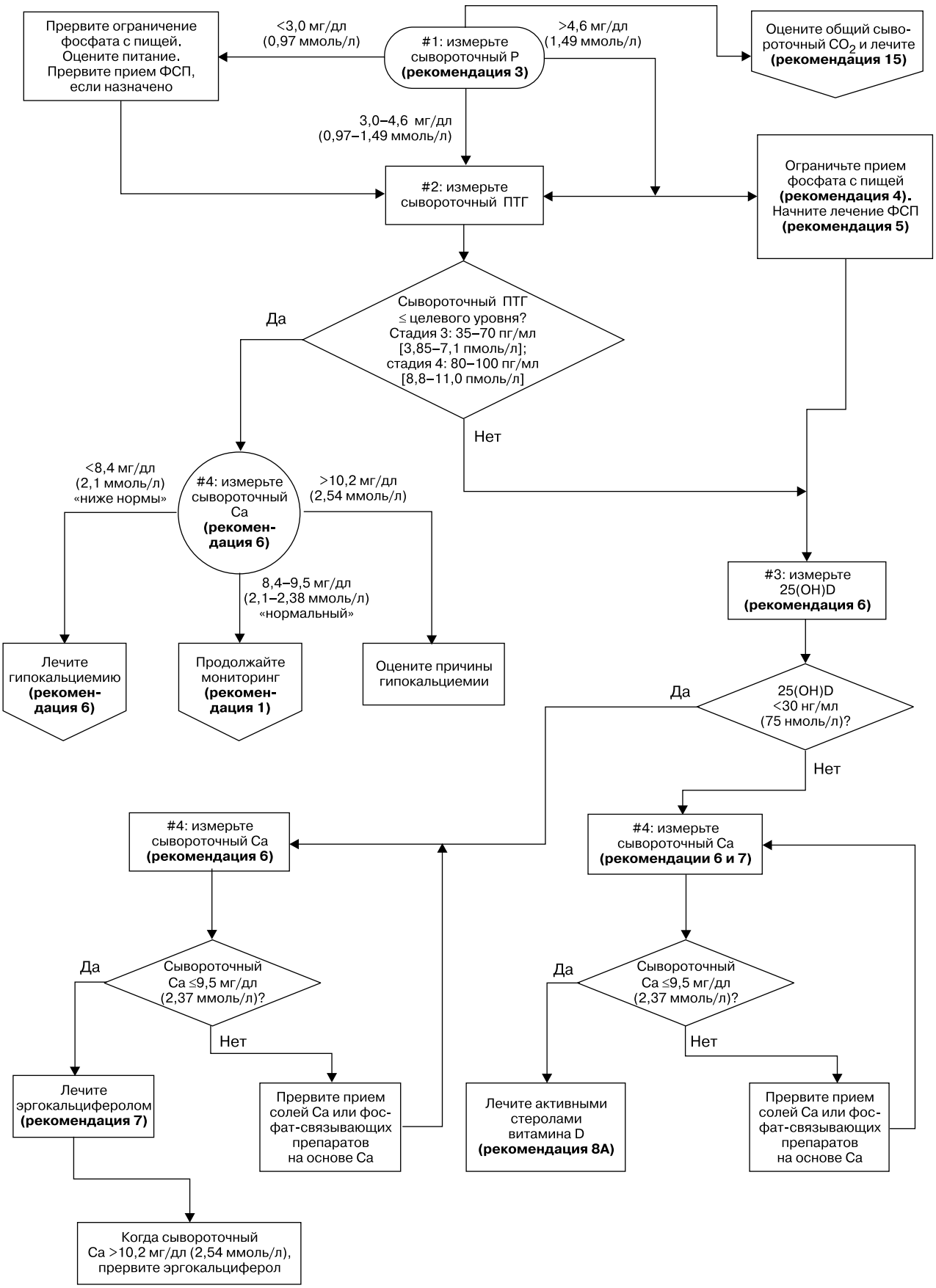
Отсутствуют одобренные FDA (Управление по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами) методы терапии посттрансплантационной остеодистрофии. Поэтому рекомендации по использованию терапевтических средств, утвержденные для лечения остеопороза после трансплантации, основаны на небольшом количестве клинических исследований у ограниченного количества больных и экстраполяции данных, полученных при исследованиях популяции пациентов с заболеваниями почек, которым была произведена трансплантация, и лиц без почечной патологии. Таким образом, подходы к адекватному поддержанию гомеостаза кальция и фосфора у реципиентов трансплантированной почки являются продолжением соответствующих подходов и мероприятий, изложенных в рекомендациях, разработанных для ведения больных с хроническими заболеваниями почек и тХПН.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

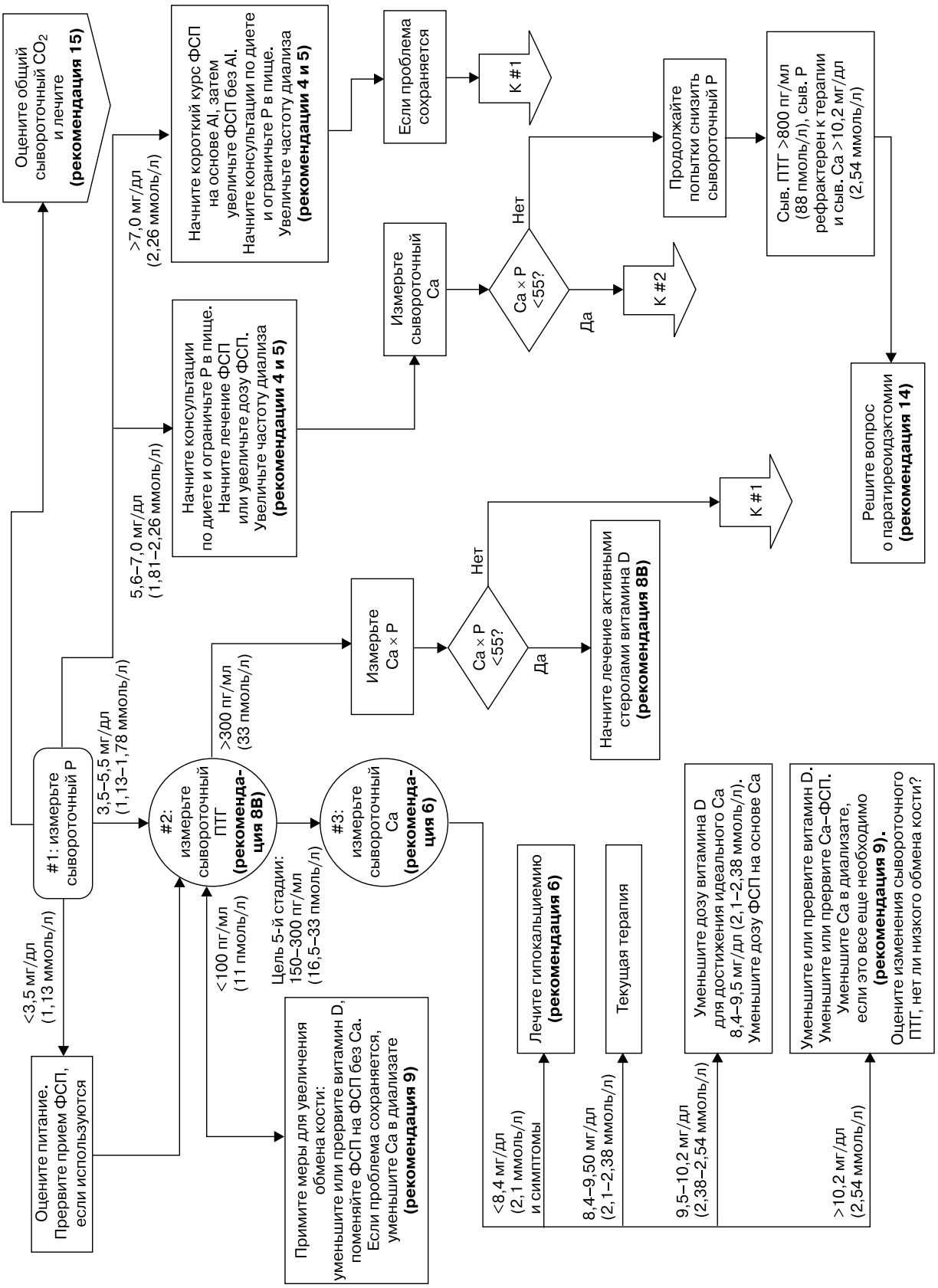
Необходимо большое количество исследований всех аспектов посттрансплантационной остеодистрофии, включая ее патогенез и лечение, так как значительное количество рекомендаций по ведению этой патологии требует дополнительных подтверждений. В популяции пациентов с трансплантированной почкой необходимо проведение клинических исследований, сравнивающих разные режимы лечения: одним препаратом или комбинацией разных лекарственных средств.

Комплексный подход к коррекции метаболизма кости и патологии скелета у больных с ХЗП

Рекомендации по метаболизму кости и патологии скелета K/DOQI (1–16) обращены к частным проблемам метаболизма и болезни кости у больных с ХЗП. Подход к этим проблемам нелегко формализовать, поскольку все вовлеченные переменные (уровни кальция, фосфора, витамина D, ПТГ и общий CO_2) воздействуют друг на друга. Следующие 2 алгоритма учитывают комплексный подход к поддержанию метаболизма и лечению болезни кости у больных с 3-й и 4-й стадией ХЗП (алгоритм 10) и у больных с 5-й стадией ХЗП (алгоритм 11). Однако следует подчеркнуть, что помощь больным с ХЗП и патологией скелета требует частого исследования различных параметров, лежащих в основе нарушений костного обмена и болезней скелета, и частой оценки видов лечения, как детализировано в рекомендациях 1–16.



Алгоритм 10. Стадии 3 и 4 ХЗП



Алгоритм 11. Стадия 5 ХЗП (на диализе)

КРАТКИЕ БИОГРАФИИ ЧЛЕНОВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Клайн Болтон (Kline Bolton), MD, FACP, профессор медицины Университета штата Вирджиния (University of Virginia), Шарлотсвилл. Заведующий отделением нефрологии и директор Нефрологического клинического исследовательского центра, Почечного центра и Центра оперативной нефрологии. Имеет награды различных организаций – от Американского общества клинических исследований до Международного нефрологического общества. Автор многих статей в журналах *American Journal of Kidney Diseases, Kidney International*, *Immunologic Renal Diseases и др.* Соавтор многочисленных руководств, включая *Руководство по аутоиммунным болезням* и *Руководство по нефрологии*. Является председателем Рабочей группы Нефрологической ассоциации по подготовке пациентов к началу заместительной почечной терапии. Его научные интересы включают: выделение эпитопа(ов), связанных с развитием синдрома Гудпасчера, лечение гломерулонефритов, ХЗП и ТПН.

Джек В. Коберн (Jack W. Coburn), MD, FACP (*вице-председатель Рабочей группы*), профессор медицины медицинской школы Калифорнийского университета Лос-Анджелеса (UCLA School of Medicine). Он является штатным врачом в госпитале ветеранов войн в западном Лос-Анджелесе, где до этого был заведующим отделом нефрологии. Доктор Коберн работает в медицинских центрах Cedars-Sinai (Лос-Анджелес) и Brotman (Калвер-Сити), в городской больнице Century (Лос-Анджелес) и медицинском центре UCLA. Получил награду за достижения выпускников от Университета Редлендс и награду по совокупности заслуг в области исследования витамина D на 9-м Ежегодном симпозиуме по витамину D. В течение длительного времени состоит членом нескольких редакционных коллегий таких журналов, как *American Journal of Nephrology*, *Kidney International* и *American Journal of Kidney Diseases.* Автор более чем 450 публикаций – научных сообщений, обзоров и передовых статей. Доктор Коберн является членом медицинских консультативных советов Bone Care International, R & D Laboratories и Amgen, Inc., а также консультантом корпорации Genzyme.

Гленн М. Чертов (Glenn M. Chertow), MD, MPH, доцент медицины Университета штата Калифорния, Сан-Франциско (UCSF), и руководитель отделений нефрологии в Moffitt-Long Hospitals и UCSF-Mt. Zion Medical Center. Он является медицинским директором диализных программ в обеих клиниках. Научные интересы доктора Чертова сосредоточены на эпидемиологии, исследовании услуг в области здравоохранения, клинических испытаниях при острых и хронических заболеваниях почек. Автор многочисленных работ по ТПН, ОПН, минеральному обмену, питанию, затратам на диализную терапию и ее исходам. В настоящее время заместитель редактора журнала *Journal of Renal Nutrition*, член редакционной коллегии журнала *Journal of the American Society of Nephrology.* Входит в состав директоров правления TransPacific Renal Network (Network #17). Кроме того, ранее принимал активное добровольное участие в работе Национального Почечного Фонда, Американского Почечного Фонда и Американского Нефрологического Общества. Являлся вице-председателем Рабочей группы, разрабатывающей Клинические практические рекомендации K/DOQI по питанию при хронической почечной недостаточности. Доктор Чертов являлся консультантом Amgen, Inc., Genzyme, Inc. и GelTex Pharmaceuticals, Inc. и получал от них гранты на проведение исследований.

Кит А. Хрушка (Keith A. Hruska), MD, профессор медицины в больнице Barnes-Jewish Hospital медицинской школы Вашингтонского университета и профессор медицины в медицинской школе Вашингтонского университета, где ранее в отделении нефрологии занимался научными исследованиями. Был заведующим нефрологическим отделением в Jewish Hospital St. Louis. Круг научных и исследовательских интересов доктора Хрушка включает почечную остеодистрофию, гомеостаз минеральных веществ и изучение трансдукции сигналов клеток кости. Получил специальные награды от Американской Ассоциации Врачей. Являлся основным исследователем в нескольких долговременных исследованиях, имеет более 200 публикаций. Доктор Хрушка – член медицинского консультативного совета Bone Care International, получал гранты от Bone Care International, AlloSource, Creative BioMolecules, Inc. и Monsanto/Pharmacia.

Крэйг Б. Лангман (Craig B. Langman), MD, профессор педиатрии в медицинской школе Северо-Западного университета, заведующий отделением нефрологии и минерального обмена и директор отделения диализа в детском мемориальном медицинском центре в Чикаго. Научная деятельность доктора Лангмана сосредоточена на изучении анатомических, биохимических и клинических проявлений наследственных и приобретенных нарушений метаболизма кальция, фосфора и витамина D у младенцев, детей и подростков. Он является пионером в применении неинвазивных методов исследований для оценки функции костных клеток у детей. Доктор

Лангман – автор более 125 статей в своей области научных интересов, а также член консультативных редакционных советов журналов *Advances in Renal Replacement Therapy* и *Pediatric Endocrinology*. Ранее входил в состав консультативного редакционного совета журнала *Pediatric Nephrology*. Доктор Лангман был председателем Американского совета детской нефрологии – подраздела Американского совета по педиатрии, Американского общества детской нефрологии и Совета американских нефрологических обществ. Он входил в состав Рабочей группы по работе над клиническим практическим руководством K/DOQI по питанию при хронической почечной недостаточности, а также являлся членом научного консультативного совета комитета по государственной политике, исполнительного комитета детских урологического и нефрологического обществ Национального Почечного Фонда. Кроме того, он состоял членом экспертной комиссии по развитию Североамериканского объединенного исследования Renal Transplant Cooperative Study. Доктор Лангман – член академического консультативного совета компании Total Renal Care, Inc., ранее был консультантом многих фармацевтических лабораторий, компаний здравоохранения и организаций, связанных со здравоохранением, включая Merck, Roche Pharmaceuticals, Abbott Laboratories, Фонд оксалоза и гипероксалурии.

Хартмут Моллуч (Hartmut Malluche), MD, профессор медицины и заведующий отделением нефрологии, минерального и костного обмена в медицинском центре Университета штата Кентукки (Лексингтон), где он известен также как заведующий кафедрой нефрологии имени Robert G. «Robin» Luke. Доктор Моллуч является членом действующего научного штата в больнице Shriner's Hospital для детей-инвалидов (отделение Лексингтона, Лексингтон). Он был научным обозревателем национальных институтов здоровья (NIH) и консультантом отдела по употреблению продуктов питания и лекарственных средств на конференции по проблемам сердечно-почечных лекарственных препаратов. Доктор Моллуч – член основного комитета клинических исследований, представитель Университета штата Кентукки в Американском обществе клинических исследований. Он также член аналитического комитета образования отдела профилактической медицины и здоровья окружающей среды. Доктор Моллуч являлся приглашенным профессором в университетах Европы и США. Он часто выступает с докладами в качестве гостя на научных конференциях и конференциях по здравоохранению. Член многих профессиональных обществ, включая Американское нефрологическое общество, Международное нефрологическое общество, Американское физиологическое общество и Европейское общество диализа и трансплантации (EDTA). Является членом редакционного совета журналов *American Journal of Kidney Diseases* и *Nephron* и американским редактором журнала *Clinical Nephrology*. В дополнение к этому он имеет более 400 опубликованных работ. Доктор Моллуч обладатель нескольких грантов Национального института здоровья США и других организаций, включая Администрацию по делам ветеранов.

Кевин Дж. Мартин (Kevin J. Martin), MB, BCh, FACP, профессор медицины и руководитель отделения нефрологии в медицинской школе Университета Сент-Луиса (Сент-Луис, штат Миссури). Он также был заведующим отделением нефрологии в больнице Администрации ветеранов Джона Кокрана в Сент-Луисе. Доктору Мартину были присуждены стипендии на проведение научных исследований в нефрологическом отделении медицинской школы Университета Вашингтона в Сент-Луисе. Он также был стипендиатом Национального Почечного Фонда, отделений Восточного Миссури и Metro-East. Входит в состав исполнительного комитета отделения внутренней медицины в Университете Сент-Луиса, был председателем научной секции «B» Национального института здоровья США и секции эндокринологических исследований Администрации ветеранов, также был членом правления и президентом отделений Национального Почечного Фонда от Восточного Миссури и Metro-East. Доктор Мартин – член Американской федерации клинических исследований, Американского нефрологического общества, Международного общества клинических исследований и Национального Почечного Фонда США. Он является членом редколлегии журнала *American Journal of Physiology,* имеет более 150 публикаций. Доктор Мартин был консультантом Amgen, Inc. и Abbott Laboratories, а также получал гранты от корпорации Genzyme.

Шаул Г. Массри (Shaul G. Massry), MD (*председатель Рабочей группы*) – почетный профессор медицины, физиологии и биофизики медицинской школы Keck в Университете Южной Калифорнии. Он является почетным профессором нескольких университетов Европы и почетным членом многих профессиональных обществ во всем мире, включая итальянское, польское, болгарское, венгерское, чешское, индийское и израильское нефрологические общества. Кроме того, он почетный член Бельгийской, Польской, Российской и Болгарской академий наук, а также Королевского колледжа врачей Ирландии, Таиланда и Лондона. Доктор Массри получил награду Национального Почечного Фонда США имени Дэвида Хьюма и награду за выдающиеся научные достижения от филиала Амери-

канской кардиологической ассоциации Большого Лос-Анджелеса. Имеет многочисленные награды университетов и обществ всего мира, включая первую золотую медаль имени Лео Амбарда Университета Страсбурга. Он был главным редактором нескольких журналов, таких, как *Nephron* и *American Journal of Nephrology,* и обозревателем многих других журналов. Ранее являлся президентом Национального Почечного Фонда США и председателем национального медицинского консультативного совета Национального Почечного Фонда США, членом Национального института здоровья, Международного нефрологического общества, Американской кардиологической ассоциации, филиала Большого Лос-Анджелеса, и Международного общества питания и обмена при заболеваниях почек. Доктора Массри часто приглашали докладчиком на национальные и международные конгрессы, он приглашенный специалист многих университетов мира. Автор огромного числа публикаций, консультант корпорации Genzyme и член консультативного совета собраний компаний Abbott Laboratories и Amgen, Inc.

Линда Макканн (Linda McCann), RD, CSR, LD, менеджер сервиса питания корпорации «Сателлитные диализные центры» в Редвуд-Сити штата Калифорния. Она также является председателем консультативного совета по диетическому питанию корпорации Genzyme и консультантом по питанию корпорации Baxter Healthcare. Линда Макканн – член Американской диетической ассоциации (АДА) и исполнительной нефрологической группы АДА. Для последней она являлась председателем комитета по практическим стандартам, автором документов и обозревателем по проблемам нефрологии. В дополнение к работе в добровольческом комитете по развитию и редакционной коллегии журнала *Advances in Renal Replacement Therapy* Национального Почечного Фонда США председатель совета по питанию нефрологических больных Национального Почечного Фонда. Госпожа Макканн состоит членом редакционной коллегии журналов *Journal of Renal Nutrition* и *Dialysis and Transplantation*. Автор многочисленных публикаций в разных изданиях. Она часто бывает приглашена как докладчик на конференции, посвященные проблемам медицины и управлению здравоохранением. Госпожа Макканн получила награду за выдающиеся достижения от совета по питанию нефрологических больных, награду признанного врача нефролога-диетолога от совета по питанию нефрологических больных Национального Почечного Фонда и дважды была удостоена наградой за отличную работу Национальным Почечным Фондом США. Она была консультантом компаний Baxter, Genzyme и Abbott Laboratories.

Джеймс Т. Маккарти (James T. McCarthy), MD, штатный врач-консультант отделения нефрологии и терапии клиники Мейо и фонда Мейо (Рочестер, штат Миннесота), а также клиник и больниц Мейо в штатах Миннесота, Висконсин и Айова и фонда Мейо клиник Мейо в Скоттсдэйле (Аризона) и Джэксонвилле (Флорида). Доктор Маккарти является медицинским директором отделения гемодиализа Мейо-Остина и врачом-консультантом больницы Immanuel St. Joseph's Hospital в Манкато (штат Миннесота). Он был председателем центральной целевой рабочей группы органов здравоохранения Мейо (ОЗМ) в 1999 году, членом регионального исполнительного комитета ОЗМ, членом правления больницы Immanuel St. Joseph's Hospital и членом комитета клинического практического обзора нововведений, подраздела комитета по программе и координации политики и программ Мейо-Рочестера. Доктор Маккарти – член Американского нефрологического общества, Международного нефрологического общества, Ассоциации врачей-нефрологов и Национального Почечного Фонда. Он был главным исследователем в ряде научных работ, имеет более 150 публикаций в различных журналах и изданиях. Доктор Маккарти является членом научных консультативных комитетов корпораций MinnTech и NxStage. Получал гранты для проведения исследований от Schein Pharmaceuticals, GelTex Pharmaceuticals, Bayer Corporation, Amgen и Luitpoldt Pharmaceutical.

Шарон М. Мо (Sharon M. Moe), MD, доцент в медицинской школе Университета штата Индиана, глава отделения нефрологии и заместитель декана по поддержке научных исследований в больнице Wishard Memorial Hospital, работает в медицинском центре Ассоциации ветеранов Ричарда Л. Рудебуша. Доктор Мо является членом правления директоров НПФ от штата Индиана и членом Американского нефрологического общества. В настоящее время доктор Мо – член редколлегии журнала *American Journal of Kidney Diseases.* Областями ее научных и специальных интересов являются костный и минеральный обмен, включая β_2-микроглобулин-ассоциированный амилоидоз, иммуномодуляторные эффекты витамина D и механизмы кальцификации сосудов. Она получила награду Национального института здоровья за изучение болезней мышц и скелета у диализных больных и награду Ассоциации ветеранов за изучение β_2-микроглобулин-ассоциированного амилоидоза. Доктор Мо была консультантом корпораций Genzyme, Amgen и Bone Care International. Получала гранты для проведения исследований от Genzyme, Amgen и Abbott Laboratories.

Исидро Б. Салуски (Isidro B. Salusky), MD, FAAP, профессор педиатрии медицинской школы Калифорнийского университета Лос-Анджелеса (UCLA), руководитель программы общего клинического исследовательского центра UCLA и глава педиатрической диализной программы. Его давним научным интересом является изучение роста и питания детей с почечной недостаточностью – от изучения экспериментальных моделей до пациентов, получающих лечение диализом. Доктор Салуски выполнил огромную работу по описанию синдромов почечной остеодистрофии у детей с хронической почечной недостаточностью, леченных программным гемодиализом, и после трансплантации почки. Он автор более 150 публикаций и состоит во многих профессиональных обществах. В ходе своей исследовательской работы доктор Салуски получал гранты от Национального института здоровья, так же как и от других некоммерческих и коммерческих организаций. Он является консультантом корпорации Genzyme, Care International и Abbott Laboratories.

Дональд Дж. Шеррард (Donald J. Sherrard), MD, профессор медицины и глава подразделения нефрологии ветеранов войн медицинской школы Вашингтонского университета. Доктор Шеррард получил стипендию для выполнения научно-исследовательской работы по нефрологии в Университете Вашингтона. Областями его исследовательских и специальных интересов являются кальций, кость и хроническая почечная недостаточность. Он получил учебный грант национального института здоровья, также получал гранты и оказывал консультативную помощь Amgen, Inc., Abbott Laboratories и Geltex Pharmaceuticals.

Мирослав Смогоржевски (Miroslaw Smogorzewski), MD, доцент медицины медицинской школы Университета Южной Калифорнии. Он также работает в поликлиническом медицинском центре, медицинском центре LAC+USC, консультативном центре здоровья и университетской больнице Южно-Калифорнийского университета. Доктор Смогоржевски получил стипендию на проведение научно-исследовательских работ в области нефрологии в больнице Хаммерсмит в Англии и в медицинском центре Южно-Калифорнийского университета. Его основными исследовательскими интересами являются гипертрофия миокарда при хронической почечной недостаточности, передача сигнала и цитозольный кальций при уремии, роль гормона паращитовидных желез как уремического токсина, метаболические нарушения при истощении запасов фосфата. Основные клинические интересы – трансплантация почки и нефрология. Доктор Смогоржевски имеет много печатных работ, участвовал в редакции учебников по нефрологии. Член Американского нефрологического общества, Международного нефрологического общества и Европейской ассоциации диализа и трансплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Collins A.J., Roberts T.L., St Peter W.L., Chen S.C., Ebben J., Constantini E.: United States Renal Data System assessment of the impact of the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative guidelines. Am J Kidney Dis 39: 784–795, 2002.

2. Eknoyan G., Agodoa L.: On improving outcomes and quality of dialysis care, and more. Am J Kidney Dis 39: 889–891, 2002.

3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39: S1–S246, 2002 (suppl 1).

4. Arnaud C.D.: Hyperparathyroidism and renal failure. Kidney Int 4: 89–95, 1973.

5. Bricker N.S., Slatopolsky E., Reiss E., Avioli L.V.: Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation. Arch Intern Med 123: 543–553, 1969.

6. Coburn J.W., Elangovan L., Goodman W.G., Frazao J.M.: Calcium-sensing receptor and calcimimetic agents. Kidney Int Suppl 73: S52–S58, 1999.

7. De Marchi S., Cecchin E., Villalta D., Sepiacci G., Santini G., Bartoli E.: Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. N Engl J Med 326: 969–974, 1992.

8. Fukagawa M.: Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. Am J Med Sci 317: 377–382, 1999.

9. Llach F.: Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): An evolving entity? Am J Kidney Dis 32: 514–518, 1998.

10. Llach F., Massry S.G.: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 61: 601–606, 1985.

11. Martin K.J., Gonzalez E.A., Gellens M., Hamm L.L., Abboud H., Lindberg J.: 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 9: 1427–1432, 1998.

12. Massry S.G., Coburn J.W., Lee D.B., Jowsey J., Kleeman C.R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. Ann Intern Med 78: 357–364, 1973.

13. Proudfoot D., Shanahan C.M., Weissberg P.L.: Vascular calcification: New insights into an old problem. J Pathol 185: 1–3, 1998.

14. Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y., Maloney N.A., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.S., Segre G.V.: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – An evolving disorder. Kidney Int 43: 436–442, 1993.

15. Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., Martin K.J.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 74: 2136–2143, 1984.

16. Massry S.G., Coburn J.W., Popovtzer M.M., Shinaberger J.H., Maxwell M.H., Kleeman C.R.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. The clinical spectrum in uremia, during hemodialysis, and after renal transplantation. Arch Intern Med 124: 431–441, 1969.

17. Malluche H.H., Faugere M.C.: Effects of 1,25(OH)2D3 administration on bone in patients with renal failure. Kidney Int Suppl 29: S48–S53, 1990.

18. Malluche H., Faugere M.C.: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. Kidney Int 38: 193–211, 1990.

19. Hamdy N.A., Kanis J.A., Beneton M.N., Brown C.B., Juttmann J.R., Jordans J.G., Josse S., Meyrier A., Lins R.L., Fairey I.T.: Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. BMJ 310: 358–363, 1995.

20. Goodman W.G., Coburn J.W.: The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal failure. Annu Rev Med 43: 227–237, 1992.

21. de Caestecker M.P., Bottomley M., Telfer B.A., Hutchinson I.V., Vose B.M., Ballardie F.W.: Detection of abnormal peripheral blood mononuclear cell cytokine networks in human IgA nephropathy. Kidney Int 44: 1298–1308, 1993.

22. Feldman H.I., Held P.J., Hutchinson J.T., Stoiber E., Hartigan M.F., Berlin J.A: Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. Kidney Int 43: 1091–1096, 1993.

23. Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Boulton H.F., Adams J.E., Mawer E.B., Freemont T.J., Gokal R.: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney Int 44: 1071–1077, 1993.

24. Gerakis A., Hutchison A.J., Apostolou T., Freemont A.J., Billis A.: Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 11: 2430–2438, 1996.

25. Quigg R.J., Brathwaite M., Gardner D.F., Gretch D.R., Ruddy S.: Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. Am J Kidney Dis 25: 798–800, 1995.

26. Qi Q., Monier-Faugere M.C., Geng Z., Malluche H.H.: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 26: 622–631, 1995.

27. Block G.A., Port F.K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. Am J Kidney Dis 35: 1226–1237, 2000.

28. Urena P., Ferreira A., Kung V.T., Morieux C., Simon P., Ang K.S., Souberbielle J.C., Segre G.V., Drueke T.B., De Vernejoul M.C.: Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. J Bone Miner Res 10: 932–939, 1995.

29. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S., Amin N., Dillon M., Burke S.K., Chertow G.M.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 39: 695–701, 2002.

30. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J., Kondos G.: Electron beam computed tomographic coronary

calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc 74: 243–252, 1999.

31. Rix M., Andreassen H., Eskildsen P., Langdahl B., Olgaard K.: Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. Kidney Int 56: 1084–1093, 1999.

32. Ziolkowska H., Paniczyk-Tomaszewska M., Debinski A., Polowiec Z., Sawicki A., Sieniawska M.: Bone biopsy results and serum bone turnover parameters in uremic children. Acta Paediatr 89: 666–671, 2000.

33. Wang M., Hercz G., Sherrard D.J., Maloney N.A., Segre G.V., Pei Y.: Relationship between intact 1–84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. Am J Kidney Dis 26: 836–844, 1995.

34. Solal M.E., Sebert J.L., Boudailliez B., Marie A., Moriniere P., Gueris J., Bouillon R., Fournier A.: Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. J Clin Endocrinol Metab 73: 516–524, 1991.

35. DeVita M.V., Rasenas L.L., Bansal M., Gleim G.W., Zabetakis P.M., Gardenswartz M.H., Michelis M.F.: Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. Medicine (Baltimore) 71: 284–290, 1992.

36. Huraib S., Souqqiyeh M.Z., Aswad S., al-Swailem A.R.: Pattern of renal osteodystrophy in haemodialysis patients in Saudi Arabia. Nephrol Dial Transplant 8: 603–608, 1993.

37. Eastwood J.B.: Quantitative bone histology in 38 patients with advanced renal failure. J Clin Pathol 35: 125–134, 1982.

38. Hasselblad V., Hedges L.V.: Meta-analysis of screening and diagnostic tests. Psychol Bull 117: 167–178, 1995.

39. Stehman-Breen C.O., Sherrard D.J., Alem A.M., Gillen D.L., Heckbert S.R., Wong C.S., Ball A., Weiss N.S.: Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 58: 2200–2205, 2000.

40. Coco M., Rush H.: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis 36: 1115–1121, 2000.

41. Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F.: The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. Am J Kidney Dis 29: 496–502, 1997.

42. Brossard J.H., Lepage R., Cardinal H., Roy L., Rousseau L., Dorais C., D'Amour P.: Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. Clin Chem 46: 697–703, 2000.

43. Yumita S., Suzuki M., Akiba T., Akizawa T., Seino Y., Kurokawa K.: Levels of serum 1,25(OH)2D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. Tohoku J Exp Med 180: 45–56, 1996.

44. Fajtova V.T., Sayegh M.H., Hickey N., Aliabadi P., Lazarus J.M., LeBoff M.S.: Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. Calcif Tissue Int 57: 329–335, 1995.

45. Reichel H., Deibert B., Schmidt-Gayk H., Ritz E.: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 6: 162–169, 1991.

46. Pitts T.O., Piraino B.H., Mitro R., Chen T.C., Segre G.V., Greenberg A., Puschett J.B.: Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. J Clin Endocrinol Metab 67: 876–881, 1988.

47. Shin S.K., Kim D.H., Kim H.S., Shin K.T., Ma K.A., Kim S.J., Kwak Y.S., Ha S.K., Sherrard D.J.: Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients: Ethnic difference? Perit Dial Int 19: S402–S407, 1999 (suppl 2).

48. Malluche H.H., Ritz E., Hodgson M., Kutschera J., Krause G., Seiffert U., Gati A., Lange H.P.: Skeletal lesions and calcium metabolism in early renal failure. Proc Eur Dial Transplant Assoc 11: 443–450, 1975.

49. Llach F., Massry S.G., Singer F.R., Kurokawa K., Kaye J.H., Coburn J.W.: Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in pateints with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 41: 339–345, 1975.

50. Malluche H.H., Ritz E., Lange H.P., Kutschera L., Hodgson M., Seiffert U., Schoeppe W.: Bone histology in incipient and advanced renal failure. Kidney Int 9: 355–362, 1976.

51. Sherrard D.J., Baylink D.J., Wergedal J.E., Maloney N.A.: Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. J Clin Endocrinol Metab 39: 119–135, 1974.

52. Fournier A., Oprisiu R., Hottelart C., Yverneau P.H., Ghazali A., Atik A., Hedri H., Said S., Sechet A., Rasolombololona M., Abighanem O., Sarraj A., El Esper N., Moriniere P., Boudailliez B., Westeel P.F., Achard J.M., Pruna A.: Renal osteodystrophy in dialysis patients: Diagnosis and treatment. Artif Organs 22: 530–557, 1998.

53. Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., Sardella D., Chicca S., Manni M., Bonucci E., Taggi F.: Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. Nephrol Dial Transplant 11: 813–819, 1996.

54. Smith A.J., Faugere M.C., Abreo K., Fanti P., Julian B., Malluche H.H.: Aluminum-related bone disease in mild and advanced renal failure: Evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis. Am J Nephrol 6: 275–283, 1986.

55. Hernandez D., Concepcion M.T., Lorenzo V., Martinez M.E., Rodriguez A., De Bonis E., Gonzalez-Posada J.M., Felsenfeld A.J., Rodriguez M., Torres A.: Adynamic bone disease with negative aluminum staining in predialysis patients: Prevalence and evolution after maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 9: 517–523, 1994.

56. Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S., Sherrard D.: Renal osteodystrophy in diabetic patients. Kidney Int 44: 159–164, 1993.

57. Andress D.L., Hercz G., Kopp J.B., Endres D.B., Norris K.C., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients. J Bone Miner Res 2: 525–531, 1987.

58. Carmen Sanchez M., Auxiliadora Bajo M., Selgas R., Mate A., Millan I., Eugenia Martinez M., Lopez-Barea F.: Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. Am J Kidney Dis 36: 953–961, 2000.

59. Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S., Sherrard D.: Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariant analysis. J Bone Miner Res 10: 149–156, 1995.

60. Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer E.B., Gokal R.: Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic bone lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 14: 19–29, 1994.

61. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C.: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. Kidney Int Suppl 38: S62–S67, 1992.

62. Hercz G., Pei Y., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Goodman W.G., Segre G.V., Fenton S., Sherrard D.J.: Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of «suppressed» parathyroid function. Kidney Int 44: 860–866, 1993.

63. Ishimura E., Nishizawa Y., Inaba M., Matsumoto N., Emoto M., Kawagishi T., Shoji S., Okuno S., Kim M., Miki T., Morii H.: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D., 24,25-dihydroxyvitamin D., and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. Kidney Int 55: 1019–1027, 1999.

64. Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F.: A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 11: 22–28, 1996 (suppl 3).

65. Messa P., Vallone C., Mioni G., Geatti O., Turrin D., Passoni N., Cruciatti A.: Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. Kidney Int 46: 1713–1720, 1994.

66. Christiansen C., Christensen M.S., Melsen F., Rodbro P., DeLuca H.F.: Mineral metabolism in chronic renal failure with special reference to serum concentrations of 1.25(OH)2D and 24.25(OH)2D. Clin Nephrol 15: 18–22, 1981.

67. Tessitore N., Venturi A., Adami S., Roncari C., Rugiu C., Corgnati A., Bonucci E., Maschio G.: Relationship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. Miner Electrolyte Metab 13: 38–44, 1987.

68. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C.: The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. J Am Soc Nephrol 4: 1631–1642, 1994.

69. Faugere M.C., Malluche H.H.: Stainable aluminum and not aluminum content reflects bone histology in dialyzed patients. Kidney Int 30: 717–722, 1986.

70. Teitelbaum S.L.: Renal osteodystrophy. Hum Pathol 15: 306–323, 1984.

71. Malluche H.H., Langub M.C., Monier-Faugere M.C.: Pathogenesis and histology of renal osteodystrophy. Osteoporos Int 7: S184–S187, 1997 (suppl 3).

72. Malluche H.H., Langub MC., Monier-Faugere M.C.: The role of bone biopsy in clinical practice and research. Kidney Int Suppl 73: S20–S25, 1999.

73. Freemont T.: Histological diagnosis of renal osteodystrophy. Kidney Int Suppl 73: S26–S30, 1999.

74. Couttenye M.M., D'Haese P.C., Deng J.T., Van Hoof V.O., Verpooten G.A., De Broe M.E.: High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. Nephrol Dial Transplant 12: 2144–2150, 1997.

75. Coburn J.W.: Mineral metabolism and renal bone disease: Effects of CAPD versus hemodialysis. Kidney Int Suppl 40: S92–S100, 1993.

76. Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., Weiss N.S., Beresford S.A., Heckbert S.R., Wong C., Stehman-Breen C.: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 58: 396–399, 2000.

77. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., Shimizu S., Ohmura A., Inoue T.: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 33: 287–293, 1999.

78. Parfitt A.M., Drezner M.K., Glorieux F.H., Kanis J.A., Malluche H., Meunier P.J., Ott S.M., Recker R.R.: Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res 2: 595–610, 1987.

79. Maloney N.A., Ott S.M., Alfrey A.C., Miller N.L., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. J Lab Clin Med 99: 206–216, 1982.

80. Cournot-Witmer G., Zingraff J., Plachot J.J., Escaig F., Lefevre R., Boumati P., Bourdeau A., Garabedian M., Galle P., Bourdon R., Drueke T., Balsan S.: Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: Relationship to matrix mineralization. Kidney Int 20: 375–378, 1981.

81. John M.R., Goodman W.G., Gao P., Cantor T.L., Salusky I.B., Juppner H.: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. J Clin Endocrinol Metab 84: 4287–4290, 1999.

82. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Mawad H., Friedler R.M., Gao P., Cantor T.L., Malluche H.H.: Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. Kidney Int 60: 1460–1468, 2001.

83. Slatopolsky E., Finch J., Clay P., Martin D., Sicard G., Singer G., Gao P., Cantor T., Dusso A.: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. Kidney Int 58: 753–761, 2000.

84. Naveh-Many T., Rahamimov R., Livni N., Silver J.: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. J Clin Invest 96: 1786–1793, 1995.

85. Slatopolsky E., Finch J., Denda M., Ritter C., Zhong M., Dusso A., MacDonald P.N., Brown A.J.: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 97: 2534–2540, 1996.

86. Kimura K., Saika Y., Otani H., Fujii R., Mune M., Yukawa S.: Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. Kidney Int Suppl 71: S238–S241, 1999.

87. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 342: 1478–1483, 2000.

88. Mazhar A.R., Johnson R.J., Gillen D., Stivelman J.C., Ryan M.J., Davis C.L., Stehman-Breen C.O.: Risk factors

and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. Kidney Int 60: 324–332, 2001.

89. Ahmed S., O'Neill K.D., Hood A.F., Evan A.P., Moe S.M.: Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. Am J Kidney Dis 37: 1267–1276, 2001.

90. Marchais S.J., Metivier F., Guerin AP., London G.M.: Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 14: 2178–2183, 1999.

91. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F.: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 15: 1014–1021, 2000.

92. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K.: Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis 31: 607–617, 1998.

93. Lowrie E.G., Lew N.L.: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 15: 458–482, 1990.

94. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M.: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 38: 938–942, 2001.

95. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K.: Association of elevated serum PO(4), Ca × PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 12: 2131–2138, 2001.

96. Jono S., McKee M.D., Murry C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K., Morii H., Giachelli C.M.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res 87: E10–E17, 2000.

97. Rostand S.G., Sanders C., Kirk K.A., Rutsky E.A., Fraser R.G.: Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. Am J Med 85: 651–657, 1988.

98. Katz A.I., Hampers C.L., Merrill J.P.: Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. Analysis of 195 patients, with observations on the effects of chronic dialysis, kidney transplantation and subtotal parathyroidectomy. Medicine (Baltimore) 48: 333–374, 1969.

99. Raggi P., Reinmuller R., Chertow G.M.: Cardiac calcification is prevalent and severe in ESRD patients as measured by electron beam CT scanning. J Am Soc Nephrol 75A, 2000 (abstr A0405).

100. Greene S.V., Falciglia G., Rademacher R.: Relationship between serum phosphorus levels and various outcome measures in adult hemodialysis patients. J Ren Nutr 8: 77–82, 1998.

101. Lopez-Hilker S., Dusso A.S., Rapp N.S., Martin K.J., Slatopolsky E.: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. Am J Physiol 259: F432–F437, 1990.

102. Combe C., Deforges-Lasseur C., Caix J., Pommereau A., Marot D., Aparicio M.: Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 8: 412–418, 1993.

103. Recker R.R., Saville P.D.: Calcium absorption in renal failure: Its relationship to blood urea nitrogen, dietary calcium intake, time on dialysis, and other variables. J Lab Clin Med 78: 380–388, 1971.

104. Hosking D.J., Chamberlain M.J.: Calcium balance in chronic renal failure. A study using in vivo neutron activation analysis. Q J Med 42: 467–479, 1973.

105. Duursma S.A., Visser W.J., Mees E.J., Njio L.: Serum calcium, phosphate and alkaline phosphatase and morphometric bone examinations in 30 patients with renal insufficiency. Calcif Tissue Res 16: 129–138, 1974.

106. Better O.S., Kleeman C.R., Gonick H.C., Varrady P.D., Maxwell M.H.: Renal handling of calcium, magnesium and inorganic phosphate in chronic renal failure. Isr J Med Sci 3: 60–79, 1967.

107. Suzuki M., Hirasawa Y.: Renal osteodystrophy in early chronic renal failure. Contrib Nephrol 22: 28–38, 1980.

108. Cochran M., Bulusu L., Horsman A., Stasiak L., Nordin B.E.: Hypocalcaemia and bone disease in renal failure. Nephron 10: 113–140, 1973.

109. Reduction of dietary protein and phosphorus in the Modification of Diet in Renal Disease Feasibility Study. The MDRD Study Group. J Am Diet Assoc 94: 986–990; [quiz 991–982], 1994.

110. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L., Raskin P., Jacobson H.R.: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 324: 78–84, 1991.

111. Williams P.S., Stevens M.E., Fass G., Irons L., Bone J.M.: Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. Q J Med 81: 837–855, 1991.

112. Mahmoud M.D., Bouche V., Collin P., Girault A.: Effects of keto-analogues on phosphocalcic and aminoacid metabolism in dialysed patients: A crossover study. Int J Artif Organs 12: 692–696, 1989.

113. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., Caggiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G.: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 330: 877–884, 1994.

114. The Modification of Diet in Renal Disease Study: Design, methods, and results from the feasibility study. Am J Kidney Dis 20: 18–33, 1992.

115. Malvy D., Maingourd C., Pengloan J., Bagros P., Nivet H.: Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. J Am Coll Nutr 18: 481–486, 1999.

116. Wingen A.M., Fabian-Bach C., Schaefer F., Mehls O.: Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Lancet 349: 1117–1123, 1997.

117. Herselman M.G., Albertse E.C., Lombard C.J., Swanepoel C.R., Hough F.S.: Supplemented low-protein diets—Are they superior in chronic renal failure? S Afr Med J 85: 361–365, 1995.

118. D'Amico G., Gentile M.G., Fellin G., Manna G., Cofano F.: Effect of dietary protein restriction on the progres-

sion of renal failure: A prospective randomized trial. Nephrol Dial Transplant 9: 1590–1594, 1994.

119. Dullaart R.P., Beusekamp B.J., Meijer S., van Doormaal J.J., Sluiter W.J.: Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. Diabetes Care 16: 483–492, 1993.

120. Kist-van Holthe tot Echten J.E., Nauta J., Hop W.C., de Jong M.C., Reitsma-Bierens W.C., Ploos van Amstel S.L., van Acker K.J., Noordzij C.M., Wolff E.D.: Protein restriction in chronic renal failure. Arch Dis Child 68: 371–375, 1993.

121. Locatelli F., Alberti D., Graziani G., Buccianti G., Redaelli B., Giangrande A.: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. Lancet 337: 1299–1304, 1991.

122. Forget D., Caranhac G., Quillot M.J., Besnier M.O.: Compliance with very low protein diet and ketoanalogues in chronic renal failure. The French Multicentric Trial IRCCA. Contrib Nephrol 81: 79–86, 1990.

123. Ihle B.U., Becker G.J., Whitworth J.A., Charlwood R.A., Kincaid-Smith P.S.: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. N Engl J Med 321: 1773–1777, 1989.

124. Ando A., Orita Y., Nakata K., Fukuhara Y., Mikami H., Fujii M., Nakajima Y., Ueda N., Abe H.: The effect of essential amino acid supplementation therapy on prognosis of patients with chronic renal failure estimated on the basis of the Markov process. Med J Osaka Univ 32: 31–37, 1981.

125. Barsotti G., Lazzeri M., Polloni A., Morelli E., Giovannetti E., Lupetti S., Cupisti A., Dani L., Giovannetti S.: Effects of the impairment of renal function and of the pH of gastric secretion on the efficacy of Al(OH)3 to reduce serum inorganic phosphorus. Adv Exp Med Biol 208: 493–499, 1986.

126. Meisinger E., Strauch M.: Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. Kidney Int Suppl 22: S170–S173, 1987.

127. Schmicker R., Vetter K., Lindenau K., Frohling P.T., Kokot F.: Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation. Infusionsther Klin Ernahr 14: 34–38, 1987 (suppl 5).

128. Gentile M.G., Manna G.M., Ferrario L., D'Amico G.: Preliminary experience on dietary management of chronic renal failure. Contrib Nephrol 53: 102–108, 1986.

129. Drueke T.B.: Primary and secondary uraemic hyperparathyroidism: From initial clinical observations to recent findings. Nephrol Dial Transplant 13: 1384–1387, 1998.

130. Popovtzer M.M., Massry S.G., Makoff D.L., Maxwell M.H., Kleeman C.R.: Renal handling of phosphate in patients with chronic renal failure. The role of variations in serum phosphorus and parathyroid activity. Isr J Med Sci 5: 1018–1023, 1969.

131. London G.M., Pannier B., Marchais S.J., Guerin A.P.: Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. J Am Soc Nephrol 11: 778–783, 2000.

132. Milas N.C., Nowalk M.P., Akpele L., Castaldo L., Coyne T., Doroshenko L., Kigawa L., Korzec-Ramirez D., Scherch L.K., Snetselaar L.: Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Diet Assoc 95: 1295–1300, 1995.

133. Foret M., Renversez J.C., Meftahi H., Kuentz F., Milongo R., Hachache T., Vallin J., Dechelette E., Cordonnier D.: How far can plasmatic levels of beta-2-microglobulin in hemodialysis be relied upon? Contrib Nephrol 62: 54–59, 1988.

134. Jureidini K.F., Hogg R.J., van Renen M.J., Southwood T.R., Henning P.H., Cobiac L., Daniels L., Harris S.: Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. Pediatr Nephrol 4: 1–10, 1990.

135. Uauy R.D., Hogg R.J., Brewer E.D., Reisch J.S., Cunningham C., Holliday M.A.: Dietary protein and growth in infants with chronic renal insufficiency: A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group and the University of California, San Francisco. Pediatr Nephrol 8: 45–50, 1994.

136. Kopple J.D., Levey A.S., Greene T., Chumlea W.C., Gassman J.J., Hollinger D.L., Maroni B.J., Merrill D., Scherch L.K., Schulman G., Wang S.R., Zimmer G.S.: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 52: 778–791, 1997.

137. Coggins C.H., Dwyer J.T., Greene T., Petot G., Snetselaar L.G., Van Lente F.: Serum lipid changes associated with modified protein diets: Results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 23: 514–523, 1994.

138. Cianciaruso B., Capuano A., D'Amaro E., Ferrara N., Nastasi A., Conte G., Bellizzi V., Andreucci V.E.: Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. Kidney Int Suppl 27: S173–S176, 1989.

139. Mai M.L., Emmett M., Sheikh M.S., Santa Ana C.A., Schiller L., Fordtran J.S.: Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. Kidney Int 36: 690–695, 1989.

140. Schiller L.R., Santa Ana C.A., Sheikh M.S., Emmett M., Fordtran J.S.: Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. N Engl J Med 320: 1110–1113, 1989.

141. Slatopolsky E., Weerts C., Lopez-Hilker S., Norwood K., Zink M., Windus D., Delmez J.: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 315: 157–161, 1986.

142. Balasa R.W., Murray R.L., Kondelis N.P., Bischel M.D.: Phosphate-binding properties and electrolyte content of aluminum hydroxide antacids. Nephron 45: 16–21, 1987 .

143. Emmett M., Sirmon M.D., Kirkpatrick W.G., Nolan C.R., Schmitt G.W., Cleveland M.B.: Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 17: 544–550, 1991.

144. Sheikh MS., Maguire JA., Emmett M., Santa Ana C.A., Nicar M.J., Schiller L.R., Fordtran J.S.: Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders: A theoretical, in vitro, and in vivo study. J Clin Invest 83: 66–73, 1989.

145. Rosenbaum D.P., Holmes-Farley S.R., Mandeville W.H., Pitruzzello M., Goldberg D.I.: Effect of RenaGel, a

non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. Nephrol Dial Transplant 12: 961–964, 1997.

146. Alfrey A.C: Aluminum intoxication. N Engl J Med 310: 1113–1115, 1984.

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

148. Raj D.S., Charra B., Pierratos A., Work J.: In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? Am J Kidney Dis 34: 597–610, 1999.

149. Mucsi I., Hercz G., Uldall R., Ouwendyk M., Francoeur R., Pierratos A.: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. Kidney Int 53: 1399–1404, 1998.

150. Birck R., Zimmermann E., Wassmer S., Nowack R., van der Woude F.J.: Calcium ketoglutarate versus calcium acetate for treatment of hyperphosphataemia in patients on maintenance haemodialysis: A cross-over study. Nephrol Dial Transplant 14: 1475–1479, 1999.

151. Lerner A., Kramer M., Goldstein S., Caruana R., Epstein S., Raja R.: Calcium carbonate. A better phosphate binder than aluminum hydroxide. ASAIO Trans 32: 315–318, 1986.

152. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M., Garrett B., Kant K.S., Lynch D., Rahman S.N., Schoenfeld P., Teitelbaum I., Zeig S., Slatopolsky E.: A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 33: 694–701, 1999.

153. Janssen M.J., van der Kuy A., ter Wee P.M., van Boven W.P.: Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. Clin Nephrol 45: 111–119, 1996.

154. Pflanz S., Henderson I.S., McElduff N., Jones M.C.: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 9: 1121–1124, 1994.

155. Ring T., Nielsen C., Andersen S.P., Behrens J.K., Sodemann B., Kornerup H.J.: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic haemodialysis: A controlled study. Nephrol Dial Transplant 8: 341–346, 1993.

156. Caravaca F., Fernandez M.A., Ruiz-Calero R., Cubero J., Aparicio A., Jimenez F., Garcia M.C.: Effects of oral phosphorus supplementation on mineral metabolism of renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 13: 2605–2611, 1998.

157. Chertow G.M., Burke S.K., Lazarus J.M., Stenzel K.H., Wombolt D., Goldberg D., Bonventre J.V., Slatopolsky E.: Poly[allylamine hydrochloride](RenaGel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 29: 66–71, 1997.

158. Delmez J.A., Kelber J., Norword K.Y., Giles K.S., Slatopolsky E.: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. Kidney Int 49: 163–167, 1996.

159. van den Bergh J.P., Gelens M.A., Klaassen H.A., Kaufmann B.G., Bottger W.M., Verstappen V.M.: Efficacy and tolerance of three different calcium acetate formulations in hemodialysis patients. Neth J Med 55: 222–228, 1999.

160. Tan S.Y., Irish A., Winearls C.G., Brown E.A., Gower P.E., Clutterbuck E.J., Madhoo S., Lavender J.P., Pepys M.B., Hawkins P.N.: Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. Kidney Int 50: 282–289, 1996.

161. Ittel T.H., Schafer C., Schmitt H., Gladziwa U., Sieberth H.G.: Calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients: Evaluation of an enteric-coated preparation and effect of additional aluminium hydroxide on hyperaluminaemia. Klin Wochenschr 69: 59–67, 1991.

162. Bro S., Rasmussen R.A., Handberg J., Olgaard K., Feldt-Rasmussen B.: Randomized crossover study comparing the phosphate-binding efficacy of calcium ketoglutarate versus calcium carbonate in patients on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 31: 257–262, 1998.

163. Jespersen B., Jensen JD., Nielsen H.K., Lauridsen I.N., Andersen M.J., Poulsen J.H., Gammelgaard B., Pedersen E.B.: Comparison of calcium carbonate and aluminium hydroxide as phosphate binders on biochemical bone markers, PTH(1-84), and bone mineral content in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 6: 98–104, 1991.

164. Bame S.I., Petersen N., Wray N.P.: Variation in hemodialysis patient compliance according to demographic characteristics. Soc Sci Med 37: 1035–1043, 1993.

165. Coyne T., Olson M., Bradham K., Garcon M., Gregory P., Scherch L.: Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Diet Assoc 95: 1301–1306, 1995.

166. Cleary D.J., Matzke G.R., Alexander A.C., Joy M.S.: Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. Am J Health Syst Pharm 52: 1895–1900, 1995.

167. Morduchowicz G., Sulkes J., Aizic S., Gabbay U., Winkler J., Boner G.: Compliance in hemodialysis patients: A multivariate regression analysis. Nephron 64: 365–368, 1993.

168. Weed-Collins M., Hogan R.: Knowledge and health beliefs regarding phosphate-binding medication in predicting compliance. Anna J 16: 278–282285, discussion 286, 1989.

169. Cummings K.M., Becker M.H., Kirscht J.P., Levin N.W.: Psychosocial factors affecting adherence to medical regiments in a group of hemodialysis patients. Med Care 20: 567–580, 1982.

170. Blackburn S.L.: Dietary compliance of chronic hemodialysis patients. J Am Diet Assoc 70: 31–37, 1977.

171. Coburn J.W., Mischel M.G., Goodman W.G., Salusky I.B.: Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide. Am J Kidney Dis 17: 708–711, 1991.

172. Chertow G.M., Dillon M., Burke S.K., Steg M., Bleyer A.J., Garrett B.N., Domoto D.T., Wilkes B.M., Wombolt D.G., Slatopolsky E.: A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Clin Nephrol 51: 18–26, 1999.

173. Chertow G.M., Dillon M.A., Amin N., Burke S.K.: Sevelamer with and without calcium and vitamin D: Observa-

tions from a long-term open-label clinical trial. J Ren Nutr 10: 125–132, 2000.

174. Kurz P., Monier-Faugere M.C., Bognar B., Werner E., Roth P., Vlachojannis J., Malluche H.H.: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. Kidney Int 46: 855–861, 1994.

175. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 62: 245–252, 2002.

176. Nordin B.E.C.: Nutritional consideration, in Nordin BEC (ed): Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. New York, NY., Churchill Livingston, 1976, pp 3–35.

177. Elin R.J.: Laboratory reference intervals and values, in Goldman L., Bennett J.C. (eds): Cecil Textbook of Medicine (ed 21). Philadelphia, PA., Saunders, 2000, pp 2299–2308.

178. Enders D.B., Rude R.K.: Mineral and bone metabolism, in Burtis C.A., Ashwood E.R. (ed): Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry (ed 5). Philadelphia, PA, Saunders, 2001, pp 795–821.

179. Portale A.A.: Blood calcium, phosphorus, and magnesium, in Favus M.J. (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp 115–118.

180. Institute of Medicine: Dietary References Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D3, and Fluoride. Washington, DC, National Academy Press, 1997.

181. Lemann J., Favus M.J.: The intestinal absorption of calcium, magnesium, and phosphate, in Favus M.J. (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp 63–67.

182. Brickman A.S., Coburn J.W., Massry S.G., Norman A.W.: 1,25 Dihydroxy-vitamin D3 in normal man and patients with renal failure. Ann Intern Med 80: 161–168, 1974.

183. Shane E.: Hypercalcemia; pathogenesis, clinical manifestation, differential diagnosis and management, in Favus M.J. (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp 183–187.

184. Massry S.G., Smogorzewski M.: Dyscalcemias, in Massry S.G., Glassock R.J. (eds): Massry and Glassock's Textbook of Nephrology. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, 326–340.

185. Fernandez E., Montoliu J.: Successful treatment of massive uraemic tumoral calcinosis with daily haemodialysis and very low calcium dialysate. Nephrol Dial Transplant 9: 1207–1209, 1994.

186. Clase C.M., Norman G.L., Beecroft M.L., Churchill D.N.: Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 15: 1841–1846, 2000.

187. Morton A.R., Hercz G.: Hypercalcemia in dialysis patients: Comparison of diagnostic methods. Dial Transplant 20: 661–667, 1991.

188. Coburn J.W., Popovtzer M.M., Massry S.G., Kleeman C.R.: The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. Arch Intern Med 124: 302–311, 1969.

189. Wasler M.: The separate effects of hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, renal failure and acidosis on the state of calcium phosphate and other ions in plasma. J Clin Invest 41: 1454–1464, 1962.

190. Campos C., Arata R.O., Mautalen C.A.: Parathyroid hormone and vertebral osteosclerosis in uremic patients. Metabolism 25: 495–501, 1976.

191. Fuss M., De Backer M., Brauman J., Nijs-Dewolf N., Manderlier T., Brauman H., Corvilain J.: Parathyroid hormone plasma level in untreated chronic renal failure and in hemodialyzed patients. Nephron 17: 144–154, 1976.

192. Malhotra K.K., Gadekar N.G., Umashankar P., Bhargava S.: Bone disease in chronic renal failure. Indian J Med Res 56: 1687–1695, 1968.

193. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Hu L., O'Dea R., Murray D.C., Barre P.E.: Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. Am J Nephrol 16: 386–393, 1996.

194. Malluche H.H., Werner E., Ritz E.: Intestinal calcium absorption and whole-body calcium retention incipient and advanced renal failure. Miner Electrolyte Metab 1: 263–270, 1978.

195. Coburn J.W., Koppel M.H., Brickman A.S., Massry S.G.: Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. Kidney Int 3: 264–272, 1973.

196. Wiegmann T.B., Kaye M.: Malabsorption of calcium and phosphate in chronic renal failure: 32P and 45Ca studies in dialysis patients. Clin Nephrol 34: 35–41, 1990.

197. Mountokalakis T.H., Singhellakis P.N., Alevizaki C.C., Virvidakis K., Ikkos D.G.: Relationship between degree of renal failure and impairment of intestinal calcium absorption. Nephron 16: 20–30, 1976.

198. Kopple J.D., Coburn J.W: Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus and magnesium. Medicine (Baltimore) 52: 597–607, 1973.

199. Popovtzer M.M., Michael U.F., Johnson-Dial K.S., Ronstadt C., Nelson D., Ogden D.A.: Dietary calcium deprivation and secondary hyperparathyroidism in patients treated with chronic dialysis. Miner Electrolyte Metab 12: 298–302, 1986.

200. Trachtman H., Chan J.C., Boyle R., Farina D., Baluarte H.J., Chinchilli V.M., Dresner I.G., Feld L.G.: The relationship between calcium, phosphorus, and sodium intake, race, and blood pressure in children with renal insufficiency: A report of the Growth Failure in Children with Renal Diseases (GFRD) Study. J Am Soc Nephrol 6: 126–131, 1995.

201. Clarkson E.M., Eastwood J.B., Koutsaimanis K.G., de Wardener H.E.: Net intestinal absorption of calcium in patients with chronic renal failure. Kidney Int 3: 258–263, 1973.

202. Friis T., Hahnemann S., Weeke E.: Serum calcium and serum phsophorus in uraemia during administration of osdium phytate and aluminium hydroxide. Acta Med Scand 183: 497–505, 1968.

203. Hercz G., Kraut J.A., Andress D.A., Howard N., Roberts C., Shinaberger J.H., Sherrard D.J., Coburn J.W.: Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. Miner Electrolyte Metab 12: 314–319, 1986.

204. Moriniere P., Fournier A., Leflon A., Herve M., Sebert J.L., Gregoire I., Bataille P., Gueris J.: Comparison of 1 alpha-OH-vitamin D3 and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminemia

in patients on maintenance dialysis. Nephron 39: 309–315, 1985.

205. Petersen L.J., Rudnicki M., Hojsted J.: Long-term oral calcium supplementation reduces diastolic blood pressure in end stage renal disease. A randomized, double-blind, placebo controlled study. Int J Artif Organs 17: 37–40, 1994.

206. Saha H., Pietila K., Mustonen J., Pasternack A., Morsky P., Seppala E., Reinikainen P.: Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Am J Nephrol 11: 465–469, 1991.

207. Maher E.R., Young G., Smyth-Walsh B., Pugh S., Curtis J.R.: Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. Lancet 2: 875–877, 1987.

208. Fernandez-Reyes M.J., Auxiliadora Bajo M., Robles P., Selgas R., Oliver J., Del Peso G., Garcia G., Jimenez C., Garcia-Gallego F.: Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. Nephrol Dial Transplant 10: 2090–2095, 1995.

209. Valentzas C., Meindok H., Oreopoulos D.G., Meema H.K., Rabinovich S., Jones M., Sutton D., Rapaport A., deVeber G.A.: Visceral calcification and Ca-P product. Adv Exp Med Biol 103: 187–193, 1978.

210. Ribeiro S., Ramos A., Brandao A., Rebelo J.R., Guerra A., Resina C., Vila-Lobos A., Carvalho F., Remedio F., Ribeiro F.: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant 13: 2037–2040, 1998.

211. Cassidy M.J., Owen J.P., Ellis H.A., Dewar J., Robinson C.J., Wilkinson R., Ward M.K., Kerr D.N.: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. Q J Med 54: 29–48, 1985.

212. Bouillon R.A., Auwerx J.H., Lissens W.D., Pelemans W.K.: Vitamin D status in the elderly: Seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. Am J Clin Nutr 45: 755–763, 1987.

213. Ooms M.E., Roos J.C., Bezemer P.D., van der Vijgh W.J., Bouter L.M., Lips P.: Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: A randomized double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab 80: 1052–1058, 1995.

214. Khaw K.T., Sneyd M.J., Compston J.: Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. Br Med J 305: 373–376, 1992.

215. Eastwood J.B., Stamp T.C., De Wardener H.E., Bordier P.J., Arnaud C.D.: The effect of 25-hydroxyvitamin D3 in the osteomalacia of chronic renal failure. Clin Sci Mol Med 52: 499–508, 1977.

216. Eastwood J.B., Stamp T.C., Harris E., de Wardener H.E.: Vitamin-D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. Lancet 2: 1209–1211, 1976.

217. Chapuy M.C., Meunier P.J.: Vitamin D insufficiency in adults and the elderly, in Feldman D., Glorieux FH., Pike J.W. (eds): Vitamin D. San Diego, CA, Academic, 1997, pp 679–693.

218. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S.: Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 338: 777–783, 1998.

219. LeBoff M.S., Kohlmeier L., Hurwitz S., Franklin J., Wright J., Glowacki J.: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 281: 1505–1511, 1999.

220. Koenig K.G., Lindberg J.S., Zerwekh J.E., Padalino P.K., Cushner H.M., Copley J.B.: Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. Kidney Int 41: 161–165, 1992.

221. Papapoulos S.E., Clemens T.L., Fraher L.J., Gleed J., O'Riordan J.L.: Metabolites of vitamin D in human vitamin-D deficiency: Effect of vitamin D3 or 1,25-dihydroxycholecalciferol. Lancet 2: 612–615, 1980.

222. Holick M.F.: Vitamin D and the kidney. Kidney Int 32: 912–929, 1987.

223. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J.: Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 2: 1104–1105, 1989.

224. Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F.: Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1: 74–76, 1982.

225. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J.: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 7: 439–443, 1997.

226. Saha H.: Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. Clin Nephrol 41: 290–296, 1994.

227. Kinyamu H.K., Gallagher J.C., Balhorn K.E., Petranick K.M., Rafferty K.A.: Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. Am J Clin Nutr 65: 790–797, 1997.

228. Webb A.R., Pilbeam C., Hanafin N., Holick M.F.: An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. Am J Clin Nutr 51: 1075–1081, 1990.

229. Ghazali A., Fardellone P., Pruna A., Atik A., Achard J.M., Oprisiu R., Brazier M., Remond A., Moriniere P., Garabedian M., Eastwood J., Fournier A.: Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? Kidney Int 55: 2169–2177, 1999.

230. Lambert P.W., Stern P.H., Avioli R.C., Brackett N.C., Turner RT., Greene A., Fu I.Y., Bell N.H.: Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man. J Clin Invest 69: 722–725, 1982.

231. Dusso A., Lopez-Hilker S., Rapp N., Slatopolsky E.: Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure. Kidney Int 34: 368–375, 1988.

232. Dusso A.S., Finch J., Brown A., Ritter C., Delmez J., Schreiner G., Slatopolsky E.: Extrarenal production of calcitriol in normal and uremic humans. J Clin Endocrinol Metab 72: 157–164, 1991.

233. Food and Nutrition Board. National Research Council. National Academy of Sciences. Recommended Daily Allowances (ed 10). Washington, DC, National Academy Press, 1989.

234. Food and Nutrition Board. National Research Council. National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, National Academy Press, 1997.

235. Shah B.R., Finberg L.: Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: A preferred method. J Pediatr 125: 487–490, 1994.

236. Kruse K.: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. J Pediatr 126: 736–741, 1995.

237. Combe C., Aparicio M.: Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. Kidney Int 46: 1381–1386, 1994.

238. Lafage M.H., Combe C., Fournier A., Aparicio M.: Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. Kidney Int 42: 1217–1225, 1992.

239. Coburn J.W., Tan A.U.Jr., Levine B.S., Mazess R.B., Kyllo D.M., Knutson J.C., Bishop C.W.: 1 alpha-Hydroxyvitamin D2: A new look at an 'old' compound. Nephrol Dial Transplant 11: 153–157, 1996 (suppl 3).

240. Harrington D.D., Page E.H: Acute vitamin D3 toxicosis in horses: Case reports and experimental studies of the comparative toxicity of vitamins D2 and D3. J Am Vet Med Assoc 182: 1358–1369, 1983.

241. van der Wielen R.P., Lowik M.R., van den Berg H., de Groot L.C., Haller J., Moreiras O., van Staveren W.A.: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 346: 207–210, 1995.

242. Lips P., van Ginkel F.C., Jongen M.J., Rubertus F., van der Vijgh W.J., Netelenbos J.C.: Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. Am J Clin Nutr 46: 1005–1010, 1987.

243. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., Brun J., Crouzet B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J.: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 327: 1637–1642, 1992.

244. Prince R.L., Hutchison B.G., Kent J.C., Kent G.N., Retallack R.W.: Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. Kidney Int 33: 722–728, 1988 .

245. Rickers H., Christiansen C., Christensen P., Christensen M., Rodbro P.: Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. Nephron 39: 267–271, 1985.

246. Nordal K.P., Dahl E.: Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 67: 929–936, 1988.

247. Coen G., Mazzaferro S., Bonucci E., Ballanti P., Massimetti C., Donato G., Landi A., Smacchi A., Della Rocca C., Cinotti G.A. et al: Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25(OH)2D3: Humoral and histomorphometric results. Miner Electrolyte Metab 12: 375–382, 1986.

248. Bianchi M.L., Colantonio G., Campanini F., Rossi R., Valenti G., Ortolani S., Buccianti G.: Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 9: 1595–1599, 1994.

249. Portale A.A., Booth B.E., Halloran B.P., Morris R.C.Jr.: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 73: 1580–1589, 1984.

250. Silver J., Naveh-Many T., Mayer H., Schmelzer H.J., Popovtzer M.M.: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. J Clin Invest 78: 1296–1301, 1986.

251. Przedlacki J., Manelius J., Huttunen K.: Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. Nephron 69: 433–437, 1995.

252. Baker L.R., Abrams L., Roe C.J., Faugere M.C., Fanti P., Subayti Y., Malluche H.H.: 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. Kidney Int 35: 661–669, 1989.

253. Nordal K.P., Dahl E., Halse J., Attramadal A., Flatmark A.: Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: Can it prevent hyperparathyroid bone disease? Nephrol Dial Transplant 10: 203–206, 1995.

254. Coen G., Mazzaferro S., Manni M., Napoletano I., Fondi G., Sardella D., Perruzza I., Pasquali M., Taggi F.: Treatment with small doses of 1,25-dihydroxyvitamin D in predialysis chronic renal failure may lower the rate of decline of renal function. Ital J Miner Electrolyte Metab 8: 117–121, 1994.

255. Jensen G.F., Christiansen C., Transbol I.: 1,25(OH)2D3 and renal function. A controlled clinical study in normal elderly women. Acta Med Scand 211: 51–54, 1982.

256. Bertoli M., Luisetto G., Ruffatti A., Urso M., Romagnoli G.: Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. Clin Nephrol 33: 98–102, 1990.

257. Perez A., Raab R., Chen T.C., Turner A., Holick M.F.: Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 134: 1070–1078, 1996.

258. Kanis J.A., Cundy T., Earnshaw M., Henderson R.G., Heynen G., Naik R., Russell R.G., Smith R., Woods C.G.: Treatment of renal bone disease with 1 alpha-hydroxylated derivatives of vitamin D3. Clinical, biochemical, radiographic and histological responses. Q J Med 48: 289–322, 1979.

259. Naik R.B., Cundy T., Robinson B.H., Russell R.G., Kanis J.A.: Effects of vitamin D metabolites and analogues on renal function. Nephron 28: 17–25, 1981.

260. Nielsen H.E., Romer F.K., Melsen F., Christensen M.S., Hansen H.E.: 1 alpha-hydroxyvitamin D3 treatment of non-dialyzed patients with chronic renal failure. Effects on bone, mineral metabolism and kidney function. Clin Nephrol 13: 103–108, 1980.

261. Brickman A.S., Coburn J.W., Sherrard D.J., Wong E.G., Norman A.W., Singer F.R.: Clinical effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in uremic patients with overt osteodystrophy. Contrib Nephrol 18: 29–41, 1980.

262. Kanis J.A., Russell R.G., Cundy T., Earnshaw M., Woods C.G., Smith R., Heynen G.: An evaluation of 1 alpha-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of renal bone disease. Contrib Nephrol 18: 12–28, 1980.

263. Berl T., Berns A.S., Huffer W.E., Alfrey A.C., Arnaud C.D., Schrier R.R.: Controlled trial of the effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients treated with regular dialysis. Contrib Nephrol 18: 72–81, 1980.

264. Peacock M., Aaron J.E., Walker G.S., Davison A.M.: Bone disease and hyperparathyroidism in chronic renal failure: the effect of 1alpha-hydroxyvitamin D3. Clin Endocrinol (Oxf) 7: 73s–81s, 1977 (suppl).

265. Herrmann P., Ritz E., Schmidt-Gayk H., Schafer I., Geyer J., Nonnast-Daniel B., Koch K.M., Weber U., Horl W., Haas-Worle A. et al: Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A randomized prospective trial. Nephron 67: 48–53, 1994.

266. Papapoulos S.E., Brownjohn A.M., Junor B.J., Marsh F.P., Goodwin F.J., Hately W., Lewin I.G., Tomlinson S., Hendy G.N., O'Riordan J.L.: Hyperparathyroidism in chronic renal failure. Clin Endocrinol (Oxf) 7: 59s–65s, 1977 (suppl).

267. Moriniere P., Esper N.E., Viron B., Judith D., Bourgeon B., Farquet C., Gheerbrandt J.D., Chapuy M.C., Orshoven A.V., Pamphile R., Fournier A.: Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1-alpha(OH) vitamin D3, oral CaCo3 and low dialysate calcium. Kidney Int 43: S121–S124, 1993 (suppl 41).

268. Morii H., Ogura Y., Koshikawa S., Mimura N., Suzuki M., Kurokawa K., Marumo F., Kawaguchi Y., Maeda K., Nishizawa Y., Inoue S., Fujima S.: Efficacy and safety of oral falecalcitrol in reducing parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 16, 1988.

269. Frazao J.M., Elangovan L., Maung H.M., Chesney R.W., Acchiardo S.R., Bower J.D., Kelley B.J., Rodriguez H.J., Norris K.C., Robertson J.A., Levine B.S., Goodman W.G., Gentile D., Mazess R.B., Kyllo D.M., Douglass L.L., Bishop C.W., Coburn J.W.: Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 36: 550–561, 2000.

270. Maung H.M., Elangovan L., Frazao J.M., Bower J.D., Kelley B.J., Acchiardo S.R., Rodriguez H.J., Norris K.C., Sigala J.F., Rutkowski M., Robertson J.A., Goodman W.G., Levine B.S., Chesney R.W., Mazess R.B., Kyllo D.M., Douglass L.L., Bishop C.W., Coburn J.W.: Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A sequential comparison. Am J Kidney Dis 37: 532–543, 2001.

271. Sherrard D.J., Coburn J.W., Brickman A.S., Singer F.R., Maloney N.: Skeletal response to treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D in renal failure. Contrib Nephrol 18: 92–97, 1980.

272. Krempien B., Ritz E., Tschope W.: The effect of 1,25 (OH)2D3 on bone mineralization: Ultrastructural studies in patients with renal osteodystrophy. Contrib Nephrol 18: 122–134, 1980.

273. Tan A.U.Jr., Levine B.S., Mazess R.B., Kyllo D.M., Bishop C.W., Knutson J.C., Kleinman K.S., Coburn J.W.: Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 51: 317–323, 1997.

274. Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G.: Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. J Clin Endocrinol Metab 75: 145–150, 1992.

275. Sprague S.M., Moe S.M.: Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. Am J Kidney Dis 19: 532–539, 1992.

276. Cannella G., Bonucci E., Rolla D., Ballanti P., Moriero E., De Grandi R., Augeri C., Claudiani F., Di Maio G.: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. Kidney Int 46: 1124–1132, 1994.

277. Dressler R., Laut J., Lynn R.I., Ginsberg N.: Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 43: 324–331, 1995.

278. Llach F., Hervas J., Cerezo S.: The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 26: 845–851, 1995.

279. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y.: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest 92: 1436–1443, 1993.

280. Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H., Fukuda N., Matsumoto T., Ogata E., Kurokawa K.: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. Nephron 68: 221–228, 1994.

281. Fukagawa M., Okazaki R., Takano K., Kaname S., Ogata E., Kitaoka M., Harada S., Sekine N., Matsumoto T., Kurokawa K.: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. N Engl J Med 323: 421–422, 1990.

282. Tsukamoto Y., Nomura M., Takahashi Y., Takagi Y., Yoshida A., Nagaoka T., Togashi K., Kikawada R., Marumo F.: The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Nephron 57: 23–28, 1991.

283. Muramoto H., Haruki K., Yoshimura A., Mimo N., Oda K., Tofuku Y.: Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25(OH)2 vitamin D3. Nephron 58: 288–294, 1991.

284. Baker L.R., Muir J.W., Sharman V.L., Abrams S.M., Greenwood R.N., Cattell W.R., Goodwin F.J., Marsh F.P., Adami S., Hately W. et al: Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. Clin Nephrol 26: 185–191, 1986.

285. Memmos D.E., Eastwood J.B., Talner L.B., Gower P.E., Curtis J.R., Phillips M.E., Carter G.D., Alaghband-Zadeh J., Roberts A.P., de Wardener H.E.: Double-blind trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 versus placebo in asymptomatic hyperparathyroidism in patients receiving maintenance haemodialysis. Br Med J (Clin Res Ed) 282: 1919–1924, 1981.

286. Bacchini G., Fabrizi F., Pontoriero G., Marcelli D., Di Filippo S., Locatelli F.: 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. Nephron 77: 267–272, 1997.

287. Indridason O.S., Quarles L.D.: Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. Kidney Int 57: 282–292, 2000.

288. Fischer E.R., Harris D.C.: Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 40: 216–220, 1993.

289. Liou H.H., Chiang S.S., Huang T.P., Shieh S.D., Akmal M.: Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab 20: 97–102, 1994.

290. Caravaca F., Cubero J.J., Jimenez F., Lopez J.M., Aparicio A., Cid M.C., Pizarro J.L., Liso J., Santos I.: Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uraemic patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 10: 665–670, 1995.

291. Quarles L.D., Yohay D.A., Carroll B.A., Spritzer C.E., Minda S.A., Bartholomay D., Lobaugh B.A.: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. Kidney Int 45: 1710–1721, 1994.

292. Levine B.S., Song M.: Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 7: 488–496, 1996.

293. Gallieni M., Brancaccio D., Padovese P., Rolla D., Bedani P., Colantonio G., Bronzieri C., Bagni B., Tarolo G.: Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. Kidney Int 42: 1191–1198, 1992.

294. Moe S.M., Kraus M.A., Gassensmith C.M., Fineberg N.S., Gannon F.H., Peacock M.: Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: A randomized trial. Nephrol Dial Transplant 13: 1234–1241, 1998.

295. Brown A.J., Slatopolsky E.: Vitamin D analogs: Perspectives for treatment. Miner Electrolyte Metab 25: 337–341, 1999.

296. Slatopolsky E., Dusso A., Brown A.: New analogs of vitamin D3. Kidney Int Suppl 73: S46–S51, 1999.

297. Kurokawa K., Akizawa T., Suzuki M., Akiba T., Ogata E., Slatopolsky E.: Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients: Results of a preliminary study. Nephrol Dial Transplant 11: 121–124, 1996 (suppl 3).

298. Akiba T., Marumo F., Owada A., Kurihara S., Inoue A., Chida Y., Ando R., Shinoda T., Ishida Y., Ohashi Y.: Controlled trial of falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 32: 238–246, 1998.

299. Taga T.: The signal transducer gp130 is shared by interleukin-6 family of haematopoietic and neurotrophic cytokines. Ann Med 29: 63–72, 1997.

300. Slatopolsky E., Finch J., Ritter C., Denda M., Morrissey J., Brown A., DeLuca H.: A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. Am J Kidney Dis 26: 852–860, 1995.

301. Nishii Y., Abe J., Mori T., Brown A.J., Dusso A.S., Finch J., Lopez-Hilker S., Morrissey J., Slatopolsky E.: The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. Contrib Nephrol 91: 123–128, 1991.

302. Sjoden G., Lindgren J.U., DeLuca H.F.: Antirachitic activity of 1 alpha-hydroxyergocalciferol and 1 alpha-hydroxycholecalciferol in rats. J Nutr 114: 2043–2046, 1984.

303. Sjoden G., Smith C., Lindgren U., DeLuca H.F.: 1 alpha-Hydroxyvitamin D2 is less toxic than 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 178: 432–436, 1985.

304. Gallagher J.C., Bishop C.W., Knutson J.C., Mazess R.B., DeLuca H.F.: Effects of increasing doses of 1 alpha-hydroxyvitamin D2 on calcium homeostasis in postmenopausal osteopenic women. J Bone Miner Res 9: 607–614, 1994.

305. Weber K., Goldberg M., Stangassinger M., Erben R.G.: 1alpha-hydroxyvitamin D2 is less toxic but not bone selective relative to 1alpha-hydroxyvitamin D3 in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 16: 639–651, 2001.

306. Vlassopoulos D., Noussias C., Revenas K., Hadjilouka-Mantaka A., Arvanitis D., Tzortzis G., Hadjiconstantinou V.: Long-term effects of small doses of calcitriol in hemodialysis patients with moderate secondary hyperparathyroidism. Ren Fail 21: 199–207, 1999.

307. Martinez M.E., Selgas R., Miguel J.L., Balaguer G., Sanchez-Cabezudo M.J., Llach F.: Osteocalcin levels in uremic patients: influence of calcitriol treatment through two different routes and type of dialysis. Nephron 59: 429–433, 1991.

308. Morita A., Tabata T., Inoue T., Nishizawa Y., Morii H.: The effect of oral 1 alpha-hydroxycalciferol treatment on bone mineral density in hemodialysis patients. Clin Nephrol 46: 389–393, 1996.

309. Shimamatsu K., Maeda T., Harada A., Nishitani H., Onoyama K., Fujimi S., Omae T.: 1-year controlled trial of 1 alpha-hydroxycholecalciferol in patients on maintenance hemodialysis. Nephron 28: 70–75, 1981.

310. Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T.R., Chon Y., Gales B., Segre G.V., Salusky I.B.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. Kidney Int 46: 1160–1166, 1994.

311. Kuizon B.D., Goodman W.G., Juppner H., Boechat I., Nelson P., Gales B., Salusky I.B.: Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. Kidney Int 53: 205–211, 1998.

312. Andress D.L., Norris K.C., Coburn J.W., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J.: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. N Engl J Med 321: 274–279, 1989.

313. Kanis J.A., Russell R.G., Naik R.B., Earnshaw M., Smith R., Heynen G., Woods C.G.: Factors influencing the response to 1alpha-hydroxyvitamin D3 in patients with renal bone disease. Clin Endocrinol (Oxf) 7: 51s–57s, 1977 (suppl).

314. Malluche H.H., Goldstein D.A., Massry S.G.: Effects of 6 months therapy with 1,25(OH)2D3 on bone disease of dialysis patients. Contrib Nephrol 18: 98–104, 1980.

315. Delling G., Luhmann H., Bulla M., Fuchs C., Henning H.V., Jansen J.L., Kohnle W., Schulz W.: The action of 1,25 (OH)2D3 on turnover kinetic, remodelling surfaces and structure of trabecular bone in chronic renal failure. Contrib Nephrol 18: 105–121, 1980.

316. Johnson W.J., Goldsmith R.S., Beabout J.W., Jowsey J., Kelly P.J., Arnaud C.D.: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. Am J Med 56: 827–832, 1974.

317. Sherrard D.J.: Aluminum—Much ado about something. N Engl J Med 324: 558–559, 1991.

318. Morrissey J., Rothstein M., Mayor G., Slatopolsky E.: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. Kidney Int 23: 699–704, 1983.

319. Ott S.M., Maloney N.A., Coburn J.W., Alfrey A.C., Sherrard D.J.: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. N Engl J Med 307: 709–713, 1982.

320. Windus D.W., Stokes T.J., Julian B.A., Fenves A.Z.: Fatal Rhizopus infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. Ann Intern Med 107: 678–680, 1987.

321. Sawyer N., Noonan K., Altmann P., Marsh F., Cunningham J.: High-dose calcium carbonate with stepwise reduction in dialysate calcium concentration: Effective phosphate control and aluminium avoidance in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 4: 105–109, 1989.

322. Goldberg D.I., Dillon M.A., Slatopolsky E.A., Garrett B., Gray J.R., Marbury T., Weinberg M., Wombolt D., Burke S.K.: Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 13: 2303–2310, 1998.

323. Morrison G., Michelson E.L., Brown S., Morganroth J.: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 17: 811–819, 1980.

324. Nappi S.E., Virtanen V.K., Saha H.H., Mustonen J.T., Pasternack A.I.: QTc dispersion increases during hemodialysis with low-calcium dialysate. Kidney Int 57: 2117–2122, 2000.

325. Sprague S.M., Moe S.M.: Clinical manifestations and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. Semin Dial 9: 360–369, 1996.

326. Zingraff J.J., Noel L.H., Bardin T., Atienza C., Zins B., Drueke T.B., Kuntz D.: Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure. N Engl J Med 323: 1070–1071, 1990.

327. Campistol J.M., Cases A., Torras A., Soler M., Munoz-Gomez J., Montoliu J., Lopez-Pedret J., Revert L.: Visceral involvement of dialysis amyloidosis. Am J Nephrol 7: 390–393, 1987.

328. Campistol J.M., Sole M., Munoz-Gomez J., Lopez-Pedret J., Revert L.: Systemic involvement of dialysis-amyloidosis. Am J Nephrol 10: 389–396, 1990.

329. Gal R., Korzets A., Schwartz A., Rath-Wolfson L., Gafter U.: Systemic distribution of beta 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 118: 718–721, 1994.

330. Benz R.L., Siegfried J.W., Teehan B.P.: Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: Comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. Am J Kidney Dis 11: 473–476, 1988.

331. Cornelis F., Bardin T., Faller B., Verger C., Allouache M., Raymond P., Rottembourg J., Tourliere D., Benhamou C., Noel L.H. et al: Rheumatic syndromes and beta 2-microglobulin amyloidosis in patients receiving long-term peritoneal dialysis. Arthritis Rheum 32: 785–788, 1989.

332. Moriniere P., Marie A., el Esper N., Fardellone P., Deramond H., Remond A., Sebert JL., Fournier A.: Destructive spondyloarthropathy with beta 2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. Nephron 59: 654–657, 1991.

333. Karlsson F.A., Groth T., Sege K., Wibell L., Peterson P.A.: Turnover in humans of beta 2-microglobulin: The constant chain of HLA-antigens. Eur J Clin Invest 10: 293–300, 1980.

334. Ohashi K., Hara M., Kawai R., Ogura Y., Honda K., Nihei H., Mimura N.: Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. Kidney Int 41: 1646–1652, 1992.

335. Slavotinek J.P., Coates P.T., McDonald S.P., Disney A.P., Sage M.R.: Shoulder appearances at MR imaging in long-term dialysis recipients. Radiology 217: 539–543, 2000.

336. Floege J., Burchert W., Brandis A., Gielow P., Nonnast-Daniel B., Spindler E., Hundeshagen H., Shaldon S., Koch K.M.: Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with 131I-beta 2-microglobulin. Kidney Int 38: 1169–1176, 1990.

337. Kay J., Benson C.B., Lester S., Corson J.M., Pinkus G.S., Lazarus J.M., Owen W.F Jr.: Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. Arthritis Rheum 35: 926–932, 1992.

338. McMahon L.P., Radford J., Dawborn J.K.: Shoulder ultrasound in dialysis related amyloidosis. Clin Nephrol 35: 227–232, 1991.

339. Schaffer J., Burchert W., Floege J., Gielow P., Kionka C., Linke R.P., Weiss E.H., Shaldon S., Koch K.M.: Recombinant versus natural human 111In-beta2-microglobulin for scintigraphic detection of Abeta2m amyloid in dialysis patients. Kidney Int 58: 873–880, 2000.

340. Yen T.C., Tzen K.Y., Chen K.S., Tsai C.J.: The value of gallium-67 and thallium-201 whole-body and single-photon emission tomography images in dialysis-related beta 2-microglobulin amyloid. Eur J Nucl Med 27: 56–61, 2000.

341. Nelson S.R., Hawkins P.N., Richardson S., Lavender J.P., Sethi D., Gower P.E., Pugh C.W., Winearls C.G., Oliver D.O., Pepys M.B.: Imaging of haemodialysis-associated amyloidosis with 123I-serum amyloid P component. Lancet 338: 335–339, 1991.

342. Sethi D., Gower P.E.: Dialysis arthropathy, beta 2-microglobulin and the effect of dialyser membrane. Nephrol Dial Transplant 3: 768–772, 1988.

343. Sommer R., Valen G.J., Ori Y., Weinstein T., Katz M., Hendel D., Korzets A.: Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. J Ultrasound Med 19: 765–770, 2000.

344. Jadoul M., Malghem J., Vande Berg B., van Ypersele de Strihou C.: Ultrasonographic detection of thickened joint capsules and tendons as marker of dialysis-related amyloidosis: A cross-sectional and longitudinal study. Nephrol Dial Transplant 8: 1104–1109, 1993.

345. Jadoul M., Garbar C., Noel H., Sennesael J., Vanholder R., Bernaert P., Rorive G., Hanique G., van Ypersele de Strihou C.: Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: A prospective post-mortem study. Kidney Int 51: 1928–1932, 1997.

346. Kuchle C., Fricke H., Held E., Schiffl H.: High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. Am J Nephrol 16: 484–488, 1996.

347. Hakim R.M., Wingard R.L., Husni L., Parker R.A., Parker T.F 3rd: The effect of membrane biocompatibility on

plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 7: 472–478, 1996.

348. Risler T., Braun N., Hanel K.D., Kuhlmann U., Skroch D., Muller G.A.: Do different dialysis-membranes affect beta 2-microglobulin kinetics during chronic hemodialysis? Int J Artif Organs 17: 581–584, 1994.

349. Tielemans C., Dratwa M., Bergmann P., Goldman M., Flamion B., Collart F., Wens R.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs haemodialysis: A lesser risk of amyloidosis? Nephrol Dial Transplant 3: 291–294, 1988.

350. Hosokawa S., Yoshida O.: Removal of silicon, aluminum and beta 2-microglobulin in chronic haemodialysis patients. Int Urol Nephrol 23: 281–284, 1991.

351. Wiecek A., Kokot F., Kochanska-Dziurowicz A., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E.: Serum beta 2-microglobulin levels in kidney transplant patients. Transplant Proc 21: 2050–2051, 1989.

352. Brunner F.P., Brynger H., Ehrich J.H., Fassbinder W., Geerlings W., Rizzoni G., Selwood N.H., Tufveson G., Wing A.J.: Case control study on dialysis arthropathy: the influence of two different dialysis membranes: Data from the EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 5: 432–436, 1990.

353. Blumberg A., Burgi W.: Behavior of beta 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Clin Nephrol 27: 245–249, 1987.

354. Lysaght M.J., Pollock C.A., Moran J.E., Ibels L.S., Farrell P.C.: Beta-2 microglobulin removal during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit Dial Int 9: 29–35, 1989.

355. Scalamogna A., Imbasciati E., De Vecchi A., Castelnovo C., Pagliari B., De Cristofaro V., Ponticelli C.: Beta-2 microglobulin in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. Perit Dial Int 9: 37–40, 1989.

356. Kessler M., Netter P., Azoulay E., Mayeux D., Pere P., Gaucher A.: Dialysis-associated arthropathy: A multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. The Co-operative Group on Dialysis-associated Arthropathy. Br J Rheumatol 31: 157–162, 1992.

357. Zingraff J., Beyne P., Urena P., Uzan M., Nguyen Khoa M., Descamps-Latscha B., Drueke T.: Influence of haemodialysis membranes on beta 2-microglobulin kinetics: In vivo and in vitro studies. Nephrol Dial Transplant 3: 284–290, 1988.

358. Mayer G., Thum J., Woloszczuk W., Graf H.: Beta-2-microglobulin in hemodialysis patients. Effects of different dialyzers and different dialysis procedures. Am J Nephrol 8: 280–284, 1988.

359. DiRaimondo C.R., Pollak V.E.: Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis: A comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. Am J Kidney Dis 13: 390–395, 1989.

360. Ward R.A., Buscaroli A., Schmidt B., Stefoni S., Gurland H.J., Klinkmann H.: A comparison of dialysers with low-flux membranes: Significant differences in spite of many similarities. Nephrol Dial Transplant 12: 965–972, 1997.

361. Ward R.A., Schaefer R.M., Falkenhagen D., Joshua M.S., Heidland A., Klinkmann H., Gurland H.J.: Biocompatibility of a new high-permeability modified cellulose membrane for haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 8: 47–53, 1993.

362. Klinkmann H., Buscaroli A., Stefoni S.: Beta2-microglobulin and low-flux synthetic dialyzers. Artif Organs 22: 585–590, 1998.

363. van Ypersele de Strihou C., Jadoul M., Malghem J., Maldague B., Jamart J.: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. Kidney Int 39: 1012–1019, 1991.

364. Koda Y., Nishi S., Miyazaki S., Haginoshita S., Sakurabayashi T., Suzuki M., Sakai S., Yuasa Y., Hirasawa Y., Nishi T.: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int 52: 1096–1101, 1997.

365. Schiffl H., Fischer R., Lang SM., Mangel E.: Clinical manifestations of AB-amyloidosis: Effects of biocompatibility and flux. Nephrol Dial Transplant 15: 840–845, 2000.

366. Mioli V.A., Balestra E., Bibiano L., Dellabella S., Fanciulli E., Gaffi G., Perilli A., Petroselli F., Ricciatti A.M., Carletti P.: Behavior of beta 2-microglobulin (B2-m) serum levels in uremic patients. Int J Artif Organs 17: 576–580, 1994.

367. Gonzalez T., Cruz A., Balsa A., Jimenez C., Selgas R., Miguel J.L., Gijon J.: Erosive azotemic osteoarthropathy of the hands in chronic ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Clin Exp Rheumatol 15: 367–371, 1997.

368. Zingraff J., Noel L.H., Bardin T., Kuntz D., Dubost C., Drueke T.: Beta 2-microglobulin amyloidosis: A sternoclavicular joint biopsy study in hemodialysis patients. Clin Nephrol 33: 94–97, 1990.

369. Kamphuis A.G., Geerlings W., Hazenberg B.P., Thijn C.J.: Annual evaluation of hip joints and hands for radiographic signs of A beta 2M-amyloidosis in long-term hemodialysis patients. Skeletal Radiol 23: 421–427, 1994.

370. Stein G., Schneider A., Thoss K., Ritz E., Linke R.P., Schaefer K., Sperschneider H., Abendroth K., Funfstuck R.: Beta-2-microglobulin-derived amyloidosis: Onset, distribution and clinical features in 13 hemodialysed patients. Nephron 60: 274–280, 1992.

371. Honda K., Hara M., Ogura Y., Nihei H., Mimura N.: Beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients. An autopsy study of intervertebral disks and posterior longitudinal ligaments. Acta Pathol Jpn 40: 820–826, 1990.

372. Hurst N.P., van den Berg R., Disney A., Alcock M., Albertyn L., Green M., Pascoe V.: 'Dialysis related arthropathy': A survey of 95 patients receiving chronic haemodialysis with special reference to beta 2 microglobulin related amyloidosis. Ann Rheum Dis 48: 409–420, 1989.

373. Bouteiller G., Ton That H., Goudable C., Goffinet F., Heche JP., Orfila C., Suc J.M.: Amyloidosis in chronic hemodialysis: Rheumatological aspects. Contrib Nephrol 62: 67–74, 1988.

374. Chattopadhyay C., Ackrill P., Clague R.B.: The shoulder pain syndrome and soft-tissue abnormalities in patients on long-term haemodialysis. Br J Rheumatol 26: 181–187, 1987.

375. Goldstein S., Winston E., Chung T.J., Chopra S., Pariser K.: Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. Am J Med 78: 82–86, 1985.

376. Gejyo F., Homma N., Maruyama H., Arakawa M.: Beta 2-microglobulin-related amyloidosis in patients receiving chronic hemodialysis. Contrib Nephrol 68: 263–269, 1988.

377. Laurent G., Calemard E., Charra B.: Dialysis related amyloidosis. Kidney Int suppl 24: S32–S34, 1988.

378. Schwarz A., Keller F., Seyfert S., Poll W., Molzahn M., Distler A.: Carpal tunnel syndrome: A major complication in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 22: 133–137, 1984.

379. Onishi S., Andress D.L., Maloney N.A., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Beta 2-microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. Kidney Int 39: 990–995, 1991.

380. Kachel H.G., Altmeyer P., Baldamus C.A., Koch K.M.: Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. Contrib Nephrol 36: 127–132, 1983.

381. Campistol J.M., Ponz E., Munoz-Gomez J., Oppenheimer F., Ricard M.J., Vilardell J., Andreu J.: Renal transplantation for dialysis amyloidosis. Transplant Proc 24: 118–119, 1992.

382. Deicher R., Exner M., Cohen G., Haag-Weber M., Horl W.H.: Neutrophil beta(2)-microglobulin and lactoferrin content in renal failure patients. Am J Kidney Dis 35: 1117–1126, 2000.

383. Mourad G., Argiles A.: Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. J Am Soc Nephrol 7: 798–804, 1996.

384. Bardin T.: Low-dose prednisone in dialysis-related amyloid arthropathy. Rev Rhem Engl Ed 61: S97–S100, 1994.

385. Chylkova V., Fixa P., Rozprimova L., Palicka V., Hartmann M., Erben J., Prochazkova J.: Beta-2-microglobulin in patients with renal disease. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove 31: 73–84, 1988.

386. Vincent C., Revillard J.P.: Serum levels and urinary excretion of beta 2 microglobulin in patients under haemodialysis or after renal transplantation. Acta Clin Belg 35: 31–39, 1980 (suppl 10).

387. Shiota E., Matsumoto Y., Nakamoto M: Open surgical treatment for dialysis-related arthropathy in the shoulder. J Shoulder Elbow Surg 9: 89–92, 2000.

388. Nakazawa R., Azuma N., Suzuki M., Nakatani M., Nankou T., Furuyoshi S., Yasuda A., Takata S., Tani N., Kobayashi F.: A new treatment for dialysis-related amyloidosis with beta 2-microglobulin adsorbent column. Int J Artif Organs 16: 823–829, 1993.

389. Akizawa T., Kinugasa E., Kitaoka T., Koshikawa S., Nakabayashi N., Watanabe H., Yamawaki N., Kuroda Y.: Removal of beta-2-microglobulin by direct hemoperfusion with a newly developed adsorbent. ASAIO Trans 33: 532–537, 1987.

390. Milliner D.S., Shinaberger J.H., Shuman P., Coburn J.W.: Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin-replacement solutions. N Engl J Med 312: 165–167, 1985.

391. Daly A.L., Velazquez L.A., Bradley S.F., Kauffman C.A.: Mucormycosis: Association with deferoxamine therapy. Am J Med 87: 468–471, 1989.

392. Alfrey A.C.: The toxicity of the aluminum burden. Semin Nephrol 3: 329–334, 1983.

393. Graf H., Stummvoll H.K., Meisinger V., Kovarik J., Wolf A., Pinggera W.F.: Aluminum removal by hemodialysis. Kidney Int 19: 587–592, 1981.

394. Trapp G.A.: Plasma aluminum is bound to transferrin. Life Sci 33: 311–316, 1983.

395. Alfrey A.C.: Aluminum metabolism in uremia. Neurotoxicol 1: 43–53, 1980.

396. Alfrey A.C., Hegg A., Craswell P.: Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am J Clin Nutr 33: 1509–1516, 1980.

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

398. Kerr D.N., Ward M.K., Arze R.S., Ramos J.M., Grekas D., Parkinson I.S., Ellis H.A., Owen J.P., Simpson W., Dewar J. et al: Aluminum-induced dialysis osteodystrophy: the demise of «Newcastle bone disease»? Kidney Int Suppl 18: S58–S64, 1986.

399. Ward M.K., Feest T.G., Ellis H.A., Parkinson I.S., Kerr D.N.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. Lancet 1: 841–845, 1978.

400. Parkinson I.S., Ward M.K., Feest T.G., Fawcett R.W., Kerr D.N.: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. Lancet 1: 406–409, 1979.

401. Parkinson I.S., Ward M.K., Kerr D.N.: Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: The aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. J Clin Pathol 34: 1285–1294, 1981.

402. McGonigle R.J., Parsons V.: Aluminium-induced anaemia in haemodialysis patients. Nephron 39: 1–9, 1985.

403. O'Hare J.A., Murnaghan D.J.: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by a low-aluminum dialysate. N Engl J Med 306: 654–656, 1982.

404. Berkseth R.O., Shapiro F.L.: An epidemic of dialysis encephalopathy and exposure to high aluminum dialysate, in Schreiner G.E., Winchester J.F. (eds): Controversies in Nephrology. Washington, DC, Georgetown University Press, 1980, pp 42–51.

405. Simoes J., Barata J.D., D'Haese P.C., De Broe M.E.: Cela n'arrive qu'aux autres (aluminium intoxication only happens in the other nephrologist's dialysis centre). Nephrol Dial Transplant 9: 67–68, 1994.

406. LeGendre G.R., Alfrey A.C.: Measuring picogram amounts of aluminum in biological tissue by flameless atomic absorption analysis of a chelate. Clin Chem 22: 53–56, 1976.

407. Bakir A.A., Hryhorczuk D.O., Berman E., Dunea G.: Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. ASAIO Trans 32: 171–176, 1986.

408. Kirschbaum B.B., Schoolwerth A.C.: Acute aluminum toxicity associated with oral citrate and aluminum-containing antacids. Am J Med Sci 297: 9–11, 1989.

409. Molitoris B.A., Froment D.H., Mackenzie T.A., Huffer W.H., Alfrey A.C.: Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. Kidney Int 36: 949–953, 1989.

410. Nolan C.R., Califano J.R., Butzin C.A.: Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. Kidney Int 38: 937–941, 1990.

411. Sherrard D.J., Walker J.V., Boykin J.L.: Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum-related bone disease. Am J Kidney Dis 12: 126–130, 1988.

412. McCauley J., Sorkin M.I.: Exacerbation of aluminium encephalopathy after treatment with desferrioxamine. Nephrol Dial Transplant 4: 110–114, 1989.

413. Alfrey A.C., Mishell J.M., Burks J., Contiguglia S.R., Rudolph H., Lewin E., Holmes J.H.: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 18: 257–261266–257, 1972.

414. Dunea G., Mahurkar S.D., Mamdani B., Smith E.C.: Role of aluminum in dialysis dementia. Ann Intern Med 88: 502–504, 1978.

415. Hodsman A.B., Sherrard D.J., Wong E.G., Brickman A.S., Lee D.B., Alfrey A.C., Singer F.R., Norman A.W., Coburn J.W.: Vitamin-D-resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. Ann Intern Med 94: 629–637, 1981.

416. Hodsman A.B., Sherrard D.J., Alfrey A.C., Ott S., Brickman A.S., Miller N.L., Maloney N.A., Coburn J.W.: Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 54: 539–546, 1982.

417. Kaehny W.D., Hegg A.P., Alfrey A.C.: Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N Engl J Med 296: 1389–1390, 1977.

418. Monier-Faugere M.C., Malluche H.H.: Trends in renal osteodystrophy: A survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. Nephrol Dial Transplant 11: 111–120, 1996 (suppl 3) .

419. Puschett J.B., Piraino B., Greenberg A., Rault R.: Hypercalcemia in a dialysis patient. Am J Nephrol 6: 388–395, 1986.

420. Norris K.C., Crooks P.W., Nebeker H.G., Hercz G., Milliner D.S., Gerszi K., Slatopolsky E., Andress D.L., Sherrard D.J., Coburn J.W.: Clinical and laboratory features of aluminum-related bone disease: Differences between sporadic and «epidemic» forms of the syndrome. Am J Kidney Dis 6: 342–347, 1985.

421. Sherrard D.J., Ott S.M., Andress D.L.: Pseudohyperparathyroidism. Syndrome associated with aluminum intoxication in patients with renal failure. Am J Med 79: 127–130, 1985.

422. Andress D.L., Ott S.M., Maloney N.A., Sherrard D.J.: Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. N Engl J Med 312: 468–473, 1985.

423. Recker R., Schoenfeld P., Letteri J., Slatopolsky E., Goldsmith R., Brickman A.: The efficacy of calcifediol in renal osteodystrophy. Arch Intern Med 138 Spec No: 857–863, 1978.

424. Kausz A.T., Antonsen J.E., Hercz G., Pei Y., Weiss N.S., Emerson S., Sherrard D.J.: Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. Am J Kidney Dis 34: 688–693, 1999.

425. Milliner D.S., Nebeker H.G., Ott S.M., Andress D.L., Sherrard D.J., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Coburn J.W.: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. Ann Intern Med 101: 775–779, 1984.

426. Nebeker H.G., Andress D.L., Milliner D.S., Ott S.M., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J., Coburn J.W.: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: Plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. Kidney Int Suppl 18: S96–S99, 1986.

427. Malluche H.H., Smith A.J., Abreo K., Faugere M.C.: The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure. N Engl J Med 311: 140–144, 1984.

428. Fournier A., Fohrer P., Leflon P., Moriniere P., Tolani M., Lambrey G., Demontis R., Sebert J.L., Van Devyver F., Debroe M.: The desferrioxamine test predicts bone aluminium burden induced by A1(OH)3 in uraemic patients but not mild histological osteomalacia. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 21: 371–376, 1985.

429. Andress D.L., Maloney N.A., Coburn J.W., Endres D.B., Sherrard D.J.: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 65: 11–16, 1987.

430. Andress D.L., Nebeker H.G., Ott S.M., Endres D.B., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. Kidney Int 31: 1344–1350, 1987.

431. Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Sherrard D., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.: Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. Kidney Int 41: 1374–1382, 1992.

432. Alfrey A.C.: Aluminum metabolism. Kidney Int suppl 18: S8–S11, 1986.

433. Bene C., Manzler A., Bene D., Kranias G.: Irreversible ocular toxicity from single «challenge» dose of deferoxamine. Clin Nephrol 31: 45–48, 1989.

434. Pengloan J., Dantal J., Rossazza C., Abazza M., Nivet H.: Ocular toxicity after a single intravenous dose of desferrioxamine in 2 hemodialyzed patients. Nephron 46: 211–212, 1987.

435. Boelaert J.R., Fenves A.Z., Coburn J.W.: Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: Report of an international registry. Am J Kidney Dis 18: 660–667, 1991.

436. D'Haese P.C., Couttenye M.M., Goodman W.G., Lemoniatou E., Digenis P., Sotornik I., Fagalde A., Barsoum R.S., Lamberts L.V., De Broe M.E.: Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. Nephrol Dial Transplant 10: 1874–1884, 1995.

437. Canteros A., Diaz-Corte C., Fernandez-Martin J.L., Gago E., Fernandez-Merayo C., Cannata J.: Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. Nephrol Dial Transplant 13: 1538–1542, 1998.

438. Jorge C., Gil C., Possante M., Catarino M.C., Cruz A., Andrade R., Teixeira R., Santos N., Ferreira A.: Use of a desferrioxamine «microdose» to chelate aluminum in hemodialysis patients. Clin Nephrol 52: 335–336, 1999.

439. Salusky I.B., Coburn J.W., Paunier L., Sherrard D.J., Fine R.N.: Role of aluminum hydroxide in raising serum alu-

minum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Pediatr 105: 717–720, 1984.

440. Rozas V.V., Port F.K., Rutt W.M.: Progressive dialysis encephalopathy from dialysate aluminum. Arch Intern Med 138: 1375–1377, 1978.

441. Burwen D.R., Olsen S.M., Bland L.A., Arduino M.J., Reid M.H., Jarvis W.R.: Epidemic aluminum intoxication in hemodialysis patients traced to use of an aluminum pump. Kidney Int 48: 469–474, 1995.

442. Salusky I.B., Foley J., Nelson P., Goodman W.G.: Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. N Engl J Med 324: 527–531, 1991.

443. Sedman A.B., Miller N.L., Warady B.A., Lum G.M., Alfrey A.C.: Aluminum loading in children with chronic renal failure. Kidney Int 26: 201–204, 1984.

444. D'Haese P.C., Clement J.P., Elseviers M.M., Lamberts L.V., Van de Vyver F.L., Visser W.J., De Broe M.E.: Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: A multicentre study. Nephrol Dial Transplant 5: 45–53, 1990.

445. Heaf J.G., Podenphant J., Andersen J.R.: Bone aluminum deposition in maintenance dialysis patients treated with aluminium-free dialysate: Role of aluminium hydroxide consumption. Nephron 42: 210–216, 1986.

446. Channon S.M., Arfeen S., Ward M.K.: Long-term accumulation of aluminum in patients with renal failure. Trace Elements Med 5: 147–157, 1988.

447. Costantini S., Giordano R., Vernillo I., Piccioni A., Zapponi G.A.: Predictive value of serum aluminium levels for bone accumulation in haemodialyzed patients. Ann Ist Super Sanita 25: 457–461, 1989.

448. Cases A., Kelly J., Sabater J., Campistol J.M., Torras A., Montoliu J., Lopez I., Revert L.: Acute visual and auditory neurotoxicity in patients with end-stage renal disease receiving desferrioxamine. Clin Nephrol 29: 176–178, 1988.

449. Janssen M.J., van Boven W.P.: Efficacy of low-dose desferrioxamine for the estimation of aluminium overload in haemodialysis patients. Pharm World Sci 18: 187–191, 1996.

450. Ott S.M., Andress D.L., Nebeker H.G., Milliner D.S., Maloney N.A., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. Kidney Int Suppl 18: S108–S113, 1986.

451. Faugere M.C., Arnala IO., Ritz E., Malluche H.H.: Loss of bone resulting from accumulation of aluminum in bone of patients undergoing dialysis. J Lab Clin Med 107: 481–487, 1986.

452. Charhon S.A., Chavassieux P., Boivin G., Parisien M., Chapuy M.C., Traeger J., Meunier P.J.: Deferoxamine-induced bone changes in haemodialysis patients: a histomorphometric study. Clin Sci (Lond) 73: 227–234, 1987.

453. Bia M.J., Cooper K., Schnall S., Duffy T., Hendler E., Malluche H., Solomon L.: Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. Kidney Int 36: 852–858, 1989.

454. Felsenfeld A.J., Rodriguez M., Coleman M., Ross D., Llach F.: Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. Kidney Int 35: 1371–1378, 1989.

455. McCarthy J.T., Milliner D.S., Johnson W.J.: Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. Q J Med 74: 257–276, 1990.

456. Ackrill P., Ralston A.J., Day J.P., Hodge K.C.: Successful removal of aluminium from patient with dialysis encephalopathy. Lancet 2: 692–693, 1980.

457. Hood S.A., Clark W.F., Hodsman A.B., Bolton C.F., Cordy P.E., Anderson C., Leung F.: Successful treatment of dialysis osteomalacia and dementia, using desferrioxamine infusions and oral 1-alpha hydroxycholecalciferol. Am J Nephrol 4: 369–374, 1984.

458. Milne F.J., Sharf B., Bell P., Meyers A.M.: The effect of low aluminum water and desferrioxamine on the outcome of dialysis encephalopathy. Clin Nephrol 20: 202–207, 1983.

459. Sprague S.M., Corwin H.L., Wilson R.S., Mayor G.H., Tanner C.M.: Encephalopathy in chronic renal failure responsive to deferoxamine therapy. Another manifestation of aluminum neurotoxicity. Arch Intern Med 146: 2063–2064, 1986.

460. Ackrill P., Ralston A.J., Day J.P.: Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. Kidney Int Suppl 18: S104–S107, 1986.

461. Altmann P., Plowman D., Marsh F., Cunningham J.: Aluminium chelation therapy in dialysis patients: Evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. Lancet 1: 1012–1015, 1988.

462. von Bonsdorff M., Sipila R., Pitkanen E.: Correction of haemodialysis-associated anaemia by deferoxamine. Effects on serum aluminum and iron overload. Scand J Urol Nephrol suppl 131: 49–54, 1990.

463. Van Cutsem J., Boelaert J.R.: Effects of deferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (zygomycosis). Kidney Int 36: 1061–1068, 1989.

464. Boelaert J.R., de Locht M., Van Cutsem J., Kerrels V., Cantinieaux B., Verdonck A., Van Landuyt H.W., Schneider Y.J.: Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. J Clin Invest 91: 1979–1986, 1993.

465. Boelaert J.R., Vergauwe P.L., Vandepitte J.M.: Mucormycosis infection in dialysis patients. Ann Intern Med 107: 782–783, 1987.

466. De Broe M.E., Drueke T.B., Ritz E.: Consensus Conference: Diagnosis and treatment of aluminum overload in end-stage renal failure patients. Nephrol Dial Transplant 8: 1–4, 1993 (suppl 1).

467. Hercz G., Andress D.L., Nebeker H.G., Shinaberger J.H., Sherrard D.J., Coburn J.W.: Reversal of aluminum-related bone disease after substituting calcium carbonate for aluminum hydroxide. Am J Kidney Dis 11: 70–75, 1988.

468. Hercz G., Andress D.L., Norris K.C., Shinaberger J.H., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J., Coburn J.W.: Improved bone formation in dialysis patients after substitution of calcium carbonate for aluminum gels. Trans Assoc Am Physicians 100: 139–146, 1987.

469. Adhemar J.P., Laederich J., Jaudon M.C., Masselot J.P., Galli A., Kleinknecht D.: Removal of aluminium from patients with dialysis encephalopathy. Lancet 2: 1311, 1980.

470. Arze R.S., Parkinson I.S., Cartlidge N.E., Britton P., Ward M.K.: Reversal of aluminium dialysis encephalopathy after desferrioxamine treatment. Lancet 2: 1116, 1981.

471. Pogglitsch H., Petek W., Wawschinek O., Holzer W.: Treatment of early stages of dialysis encephalopathy by aluminium depletion. Lancet 2: 1344–1345, 1981.

472. Molitoris B.A., Alfrey A.C., Alfrey P.S., Miller N.L.: Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. Kidney Int 34: 98–101, 1988.

473. Delmez J., Weerts C., Lewis-Finch J., Windus D., Slatopolsky E.: Accelerated removal of deferoxamine mesylate-chelated aluminum by charcoal hemoperfusion in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 13: 308–311, 1989.

474. Vasilakakis D.M., D'Haese P.C., Lamberts L.V., Lemoniatou E., Digenis P.N., De Broe M.E.: Removal of aluminoxamine and ferrioxamine by charcoal hemoperfusion and hemodialysis. Kidney Int 41: 1400–1407, 1992.

475. Hercz G., Salusky I.B., Norris K.C., Fine R.N., Coburn J.W.: Aluminum removal by peritoneal dialysis: Intravenous vs. intraperitoneal deferoxamine. Kidney Int 30: 944–948, 1986.

476. Molitoris B.A., Alfrey P.S., Miller N.L., Hasbargen J.A., Kaehney W.D., Alfrey A.C., Smith B.J.: Efficacy of intramuscular and intraperitoneal deferoxamine for aluminum chelation. Kidney Int 31: 986–991, 1987.

477. Barata J.D., D'Haese P.C., Pires C., Lamberts L.V., Simoes J., De Broe M.E.: Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. Nephrol Dial Transplant 11: 125–132, 1996.

478. Widmer B., Gerhardt R.E., Harrington J.T., Cohen J.J.: Serum electrolyte and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. Arch Intern Med 139: 1099–1102, 1979.

479. Eiser A.R., Slifkin R.F., Neff M.S.: Intestinal mucormycosis in hemodialysis patients following deferoxamine. Am J Kidney Dis 10: 71–73, 1987.

480. Veis J.H., Contiguglia R., Klein M., Mishell J., Alfrey A.C., Shapiro J.I.: Mucormycosis in deferoxamine-treated patients on dialysis. Ann Intern Med 107: 258, 1987.

481. Boelaert J.R., Van Cutsem J., de Locht M., Schneider Y.J., Crichton R.R.: Deferoxamine augments growth and pathogenicity of Rhizopus, while hydroxypyridinone chelators have no effect. Kidney Int 45: 667–671, 1994.

482. Coburn J.W., Maung H.M.: Mucormycosis in dialysis patients, in Sweny P., Rubin R.H., Tolkoff-Rubin N. (eds): London, UK, Oxford University Press, 2002.

483. Chou F.F., Chan H.M., Huang T.J., Lee C.H., Hsu K.T.: Autotransplantation of parathyroid glands into subcutaneous forearm tissue for renal hyperparathyroidism. Surgery 124: 1–5, 1998.

484. Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K., Zavos G., Bocos I., Sgouromalis S.: Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Int Surg 82: 85–86, 1997.

485. Gasparri G., Camandona M., Jeantet A., Nano M., Desimone M., Bronda M., Deipoli M.: Results after 223 parathyroidectomies for secondary hyperparathyroidism. Acta Chir Austriaca 28: 32–34, 1996 (suppl 124).

486. Neonakis E., Wheeler M.H., Krishnan H., Coles G.A., Davies F., Woodhead J.S.: Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Arch Surg 130: 643–648, 1995.

487. Gagne E.R., Urena P., Leite-Silva S., Zingraff J., Chevalier A., Sarfati E., Dubost C., Drueke T.B.: Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 3: 1008–1017, 1992.

488. Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Kawai M., Kano T., Morimoto T.: Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Ann Surg 200: 18–23, 1984.

489. Esselstyn C.B. Jr, Popowniak K.L.: Parathyroid surgery in the treatment of renal osteodystrophy and tertiary hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 51: 1211–1217, 1971.

490. Olaizola I., Zingraff J., Heuguerot C., Fajardo L., Leger A., Lopez J., Acuna G., Petraglia A., Alvarez A., Caorsi H., Drueke T., Ambrosoni P.: [(99m)Tc]-sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: Static and dynamic explorations. Nephrol Dial Transplant 15: 1201–1206, 2000.

491. Neumann D.R., Esselstyn C.B. Jr, Madera A., Wong C.O., Lieber M.: Parathyroid detection in secondary hyperparathyroidism with 123I/99mTc-sestamibi subtraction single photon emission computed tomography. J Clin Endocrinol Metab 83: 3867–3871, 1998.

492. Blocklet D., Martin P., Schoutens A., Verhas M., Hooghe L., Kinnaert P.: Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. Eur J Nucl Med 24: 46–51, 1997.

493. Tanaka Y., Tominaga Y., Funahashi H., Sato K., Numano M., Takagi H.: Preoperative localization studies in secondary hyperplasia. Acta Chir Austriaca 28: 14–16, 1996 (suppl 124).

494. Hindie E., Urena P., Jeanguillaume C., Melliere D., Berthelot J.M., Menoyo-Calonge V., Chiappini-Briffa D., Janin A., Galle P.: Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. Lancet 353: 2200–2204, 1999.

495. Ishibashi M., Nishida H., Okuda S., Suekane S., Hayabuchi N.: Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. Nephron 78: 48–53, 1998.

496. Jeanguillaume C., Urena P., Hindie E., Prieur P., Petrover M., Menoyo-Calonge V., Janin A., Chiappini-Briffa D., Melliere D., Boulahdour H., Galle P.: Secondary hyperparathyroidism: Detection with I-123-Tc-99m-Sestamibi subtraction scintigraphy versus US. Radiology 207: 207–213, 1998.

497. Chesser A.M., Carroll M.C., Lightowler C., Macdougall I.C., Britton K.E., Baker L.R.: Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imaging of the parathyroid glands in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 12: 97–100, 1997.

498. Pons F., Torregrosa J.V., Vidal-Sicart S., Sabater L., Fuster D., Fernandez-Cruz L., Herranz R.: Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med 24: 1494–1498, 1997.

499. Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hidai H.: Sonography for early diagnosis of enlarged parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. AJR Am J Roentgenol 148: 911–914, 1987.

500. Fabretti F., Calabrese V., Fornasari V., Poletti I.: Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. J Laryngol Otol 105: 562–567, 1991.

501. Tomic Brzac H., Pavlovic D., Halbauer M., Pasini J.: Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. Nephrol Dial Transplant 4: 45–50, 1989.

502. Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Ishii T., Morimoto T., Yasue M.: Preoperative diagnosis of secondary hyperparathyroidism using computed tomography. J Comput Assist Tomogr 6: 527–528, 1982.

503. Fukagawa M., Kitaoka M., Tominaga Y., Akizawa T., Kurokawa K.: Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients—The Japanese strategy. Japanese Working Group on PEIT of Parathyroid, Tokyo, Japan. Nephrol Dial Transplant 14: 2574–2577, 1999.

504. Messa P., Mioni G., Maio G.D., Ferrando C., Lamperi D., Famularo A., Paoletti E., Cannella G.: Derangement of acid-base balance in uremia and under hemodialysis. J Nephrol 14: S12–21, 2001 (suppl 4).

505. Wallia R., Greenberg A., Piraino B., Mitro R., Puschett J.B.: Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 8: 98–104, 1986.

506. Lemann J. Jr., Lennon E.J., Goodman A.D., Litzow J.R., Relman A.S.: The net balance of acid of fixed acid in subjects given large loads of acid or alkali. J Clin Invest 44: 507–517, 1965.

507. Lemann J. Jr., Litzow J.R., Lennon E.J.: The effects of chronic acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. J Clin Invest 45: 1608–1614, 1966.

508. Goodman A.D., Lemann J.J., Lennon E.J., Relman A.S.: Production, excretion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. J Clin Invest 45: 495–506, 1965.

509. Litzow J.R., Lemann J. Jr., Lennon E.J.: The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. J Clin Invest 46: 280–286, 1967.

510. Bushinsky D.A., Chabala J.M., Gavrilov K.L., Levi-Setti R.: Effects of in vivo metabolic acidosis on midcortical bone ion composition. Am J Physiol 277: F813–819, 1999.

511. Frick K.K., Bushinsky D.A.: In vitro metabolic and respiratory acidosis selectively inhibit osteoblastic matrix gene expression. Am J Physiol 277: F750–F755, 1999.

512. Nordstrom T., Shrode L.D., Rotstein O.D., Romanek R., Goto T., Heersche J.N., Manolson M.F., Brisseau G.F., Grinstein S.: Chronic extracellular acidosis induces plasmalemmal vacuolar type H+ ATPase activity in osteoclasts. J Biol Chem 272: 6354–6360, 1997.

513. Green J., Maor G.: Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers. Kidney Int 57: 2258–2267, 2000.

514. Langman C.B., Bushinsky D.A., Favus M.J., Coe F.L.: Ca and P regulation of 1,25(OH)2D3 synthesis by vitamin D-replete rat tubules during acidosis. Am J Physiol 251: F911–F918, 1986.

515. Alpern R.J., Sakhaee K.: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanisms produce significant morbidity. Am J Kidney Dis 29: 291–302, 1997.

516. Hory B., Drueke T.B.: The parathyroid-bone axis in uremia: New insights into old questions. Curr Opin Nephrol Hypertens 6: 40–48, 1997.

517. Bailey R.R.: Chronic acidosis with metabolic bone disease. N Z Med J 98: 483–484, 1985.

518. Lemann J. Jr., Adams N.D., Wilz D.R., Brenes L.G.: Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. Kidney Int 58: 1267–1277, 2000.

519. Domrongkitchaiporn S., Pongsakul C., Stitchantrakul W., Sirikulchayanonta V., Ongphiphadhanakul B., Radinahamed P., Karnsombut P., Kunkitti N., Ruang-raksa C., Rajatanavin R.: Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. Kidney Int 59: 1086–1093, 2001.

520. McSherry E., Morris R.C. Jr.: Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. J Clin Invest 61: 509–527, 1978.

521. Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Gueris J., Goldfarb B., Graulet A.M., Morieux C.: Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. Kidney Int 36: 1112–1118, 1989.

522. Coen G., Manni M., Addari O., Ballanti P., Pasquali M., Chicca S., Mazzaferro S., Napoletano I., Sardella D., Bonucci E.: Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: Effect of calcitriol treatment. Miner Electrolyte Metab 21: 375–382, 1995.

523. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 35: S1–S140, 2000 (suppl).

524. Mauro L.S., Kuhl D.A., Kirchhoff J.R., Mauro V.F., Hamilton R.W.: Impact of oral bases on aluminum absorption. Am J Ther 8: 21–25, 2001.

525. Bonomini V., Feletti C., Di Felice A., Buscaroli A.: Bone remodelling after renal transplantation (RT). Adv Exp Med Biol 178: 207–216, 1984.

526. Kober M., Schneider H., Reinold H.M.: Development of renal osteodystrophy after kidney transplantation. Kidney Int 28: 378, 1985.

527. Nielsen H.E., Melsen F., Christensen M.S.: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation. Clinical and biochemical aspects and bone morphometry. Acta Med Scand 202: 27–32, 1977.

528. National Institutes of Health. Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2000.

529. Massari P.U.: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. Kidney Int 52: 1412–1421, 1997.

530. Rosenbaum R.W., Hruska K.A., Korkor A., Anderson C., Slatopolsky E.: Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. Kidney Int 19: 568–578, 1981.

531. Moorhead J.F., Wills M.R., Ahmed K.Y., Baillod R.A., Varghese Z., Tatler G.L.: Hypophosphataemic

osteomalacia after cadaveric renal transplantation. Lancet 1: 694–697, 1974.

532. Ambuhl P.M., Meier D., Wolf B., Dydak U., Boesiger P., Binswanger U.: Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: Impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. Am J Kidney Dis 34: 875–883, 1999.

533. Better O.S.: Tubular dysfunction following kidney transplantation. Nephron 25: 209–213, 1980.

534. Ward H.N., Pabico R.C., McKenna B.A., Freeman R.B.: The renal handling of phosphate by renal transplant patients: correlation with serum parathyroid hormone (SPTH), cyclic 3`,5`-adenosine monophosphate (cAMP) urinary excretion, and allograft function. Adv Exp Med Biol 81: 173–181, 1977.

535. Graf H., Kovarik J., Stummvoll H.K., Wolf A., Pinggera W.F.: Handling of phosphate by the transplanted kidney. Proc Eur Dial Transplant Assoc 16: 624–629, 1979.

536. Garabedian M., Silve C., Levy D., Bourdeau A., Ulmann A., Broyer M., Balsan S.: Chronic hypophosphatemia in kidney transplanted children and young adults. Adv Exp Med Biol 128: 249–254, 1980.

537. Olgaard K., Madsen S., Lund B., Sorensen O.H.: Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograft recipients: A controlled trial. Adv Exp Med Biol 128: 255–261, 1980.

538. Sakhaee K., Brinker K., Helderman J.H., Bengfort J.L., Nicar M.J., Hull A.R., Pak C.Y.: Disturbances in mineral metabolism after successful renal transplantation. Miner Electrolyte Metab 11: 167–172, 1985.

539. Parfitt A.M., Kleerekoper M., Cruz C.: Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 12: 356–362, 1986.

540. Steiner R.W., Ziegler M., Halasz N.A., Catherwood B.D., Manolagas S., Deftos L.J.: Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. Transplantation 56: 843–846, 1993.

541. Uchida K., Tominaga Y., Tanaka Y., Takagi H.: Renal transplantation and secondary hyperparathyroidism. Semin Surg Oncol 13: 97–103, 1997.

542. Saha H.H., Salmela K.T., Ahonen P.J., Pietila K.O., Morsky P.J., Mustonen J.T., Lalla M.L., Pasternack A.I.: Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. Scand J Urol Nephrol 28: 21–27, 1994.

543. Westeel F.P., Mazouz H., Ezaitouni F., Hottelart C., Ivan C., Fardellone P., Brazier M., El Esper I., Petit J., Achard J.M., Pruna A., Fournier A.: Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. Kidney Int 58: 1788–1796, 2000.

544. Green J., Debby H., Lederer E., Levi M., Zajicek H.K., Bick T.: Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. Kidney Int 60: 1182–1196, 2001.

545. Drezner M.K.: PHEX gene and hypophosphatemia. Kidney Int 57: 9–18, 2000.

546. Madsen S., Olgaard K., Lund B., Sorensen O.H.: Pathogenesis of hypophosphataemia in kidney necrograft recipients: A controlled trial. Proc Eur Dial Transplant Assoc 16: 618–623, 1979.

547. Christensen M.S., Nielsen H.E.: Parathyroid function after renal transplantation: Interrelationships between renal function, serum calcium and serum parathyroid hormone in normocalcemic long-term survivors. Clin Nephrol 8: 472–476, 1977.

548. Chatterjee S.N., Massry S.G., Friedler R.M., Singer F.R., Berne T.V.: The high incidence of persistent secondary hyperparathyroidism after renal homotransplantation. Surg Gynecol Obstet 143: 440–442, 1976.

549. Pletka P.G., Strom T.B., Hampers C.L., Griffiths H., Wilson R.E., Bernstein D.S., Sherwood L.M., Merrill J.P.: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients. Nephron 17: 371–381, 1976.

550. Ulmann A., Chkoff N., Lacour B.: Disorders of calcium and phosphorus metabolism after successful kidney transplantation. Adv Nephrol Necker Hosp 12: 331–340, 1983.

551. Parfitt A.M.: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: Differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. Miner Electrolyte Metab 8: 92–112, 1982.

552. Nielsen H.E., Christensen M.S., Melsen F., Torring S.: Bone disease, hypophosphatemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. Adv Exp Med Biol 81: 603–610, 1977.

553. Higgins R.M., Richardson A.J., Endre Z.H., Frostick S.P., Morris P.J.: Hypophosphataemia after renal transplantation: Relationship to immunosuppressive drug therapy and effects on muscle detected by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. Nephrol Dial Transplant 5: 62–68, 1990.

554. Farrington K., Varghese Z., Newman S.P., Ahmed K.Y., Fernando O.N., Moorhead J.F.: Dissociation of absorptions of calcium and phosphate after successful cadaveric renal transplantation. Br Med J 1: 712–714, 1979.

555. Graf H., Kovarik J., Stummvoll H.K., Wolf A., Pinggera W.F.: Renal phosphate wasting after successful kidney transplantation: 1-alpha vitamin D therapy in patients with normal parathyroid gland activity. Nephron 28: 285–288, 1981.

556. Kumar R.: Phosphatonin – A new phosphaturetic hormone? (lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia). Nephrol Dial Transplant 12: 11–13, 1997.

557. Julian B.A., Laskow D.A., Dubovsky J., Dubovsky E.V., Curtis J.J., Quarles L.D.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 325: 544–550, 1991.

558. Monier-Faugere M.C., Mawad H., Qi Q., Friedler R.M., Malluche H.H.: High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 11: 1093–1099, 2000.

559. Horber F.F., Casez J.P., Steiger U., Czerniak A., Montandon A., Jaeger P.: Changes in bone mass early after kidney transplantation. J Bone Miner Res 9: 1–9, 1994.

560. Almond M.K., Kwan J.T., Evans K., Cunningham J.: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. Nephron 66: 52–57, 1994.

561. Grotz W.H., Mundinger F.A., Rasenack J., Speidel L., Olschewski M., Exner V.M., Schollmeyer P.J.: Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. Nephrol Dial Transplant 10: 2096–2100, 1995.

562. Rubin M.F., Narins R.G.: Hypophosphatemia: Pathophysiological and practical aspects of its therapy. Semin Nephrol 10: 536–545, 1990.

563. Julian B.A., Quarles L.D., Niemann K.M.: Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. Am J Kidney Dis 19: 99–120, 1992.

564. Newman J.H., Neff T.A., Ziporin P.: Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. N Engl J Med 296: 1101–1103, 1977.

565. Knochel J.P., Caskey J.H.: The mechanism of hypophosphatemia in acute heat stroke. JAMA 238: 425–426, 1977.

566. de Francisco A.M., Riancho J.A., Amado J.A., del Arco C., Macias J.G., Cotorruelo J.G., Arias M.: Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin D metabolism after kidney transplantation. Transplant Proc 19: 3721–3723, 1987.

567. Lobo P.I., Cortez M.S., Stevenson W., Pruett T.L.: Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1: 25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. Clin Transplant 9: 277–281, 1995.

568. Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U., Bresson C., Fournier V., Bouhaddi M., Chalopin J.M., Saint-Hillier Y., Regnard J.: No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 29: 746–753, 1997.

569. Nehme D., Rondeau E., Paillard F., Moreau J.F., Nussaume O., Kanfer A., Sraer J.D.: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 4: 123–128, 1989.

570. Torres A., Rodriguez A.P., Concepcion M.T., Garcia S., Rufino M., Martin B., Perez L., Machado M., de Bonis E., Losada M., Hernandez D., Lorenzo V.: Parathyroid function in long-term renal transplant patients: Importance of pre-transplant PTH concentrations. Nephrol Dial Transplant 13: 94–97, 1998 (suppl 3).

571. Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U., Henriet M.T., Bresson C., Regnard J., Saint-Hillier Y.: Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. Transplantation 59: 1690–1694, 1995.

572. Traindl O., Langle F., Reading S., Franz M., Watschinger B., Klauser R., Woloszczuk W., Kovarik J.: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 8: 173–176, 1993.

573. Kleerekoper M., Ibels L.S., Ingham J.P., McCarthy S.W., Mahony J.F., Stewart J.H., Posen S.: Hyperparathyroidism after renal transplantation. Br Med J 3: 680–682, 1975.

574. Cundy T., Kanis J.A., Heynen G., Morris P.J., Oliver D.O.: Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. Q J Med 52: 67–78, 1983.

575. Uchida H., Andoh Y., Tomikawa S., Nishimura Y., Nagano T., Ichikawa N., Kikuchi K., Nomura Y., Degawa T., Meigata K. et al: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation—Report of two cases and comparative study of parathyroid function with secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Transplant Proc 26: 2167–2169, 1994.

576. Schmid T., Muller P., Spelsberg F.: Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. Nephrol Dial Transplant 12: 2393–2396, 1997.

577. Fernandez E., Fibla J., Betriu A., Piulats J.M., Almirall J., Montoliu J.: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 8: 1546–1552, 1997.

578. Torres A., Machado M., Concepcion M.T., Martin N., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriguez A.P., Rodriguez A., de Bonis E., Gonzalez-Posada J.M., Hernandez A., Salido E.: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. Kidney Int 50: 1726–1733, 1996.

579. Alsina J., Gonzalez M.T., Bonnin R., Ricart Y., Castelao A.M., Gonzalez C., Grino J.M.: Long-term evolution of renal osteodistrophy after renal transplantation. Transplant Proc 21: 2151–2158, 1989.

580. Riancho J.A., de Francisco A.L., del Arco C., Amado J.A., Cotorruelo J.G., Arias M., Gonzalez-Macias J.: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. Miner Electrolyte Metab 14: 332–337, 1988.

581. Felsenfeld A.J., Gutman R.A., Drezner M., Llach F.: Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. Miner Electrolyte Metab 12: 333–341, 1986.

582. Alfrey A.C., Jenkins D., Groth C.G., Schorr W.S., Gecelter L., Ogden D.A.: Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. N Engl J Med 279: 1349–1356, 1968.

583. Johnson J.W., Hattner R.S., Hampers C.L., Bernstein D.S., Merrill J.P., Sherwood L.M.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Effects of renal homotransplantation. JAMA 215: 478–480, 1971.

584. Messa P., Sindici C., Cannella G., Miotti V., Risaliti A., Gropuzzo M., Di Loreto P.L., Bresadola F., Mioni G.: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int 54: 1704–1713, 1998.

585. Bernheim J., Touraine J.L., David L., Faivre J.M., Traeger J.: Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Nephron 16: 381–387, 1976.

586. Chatterjee S.N., Friedler R.M., Berne T.V., Oldham S.B., Singer F.R., Massry S.G.: Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation. Nephron 17: 1–7, 1976.

587. D'Alessandro A.M., Melzer J.S., Pirsch J.D., Sollinger H.W., Kalayoglu M., Vernon W.B., Belzer F.O., Starling J.R.: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. Surgery 106: 1049–1055, discussion 1055–1046, 1989.

588. Massry S.G., Gordon A., Coburn J.W., Kaplan L., Franklin S.S., Maxwell M.H., Kleeman C.R.: Vascular calcification and peripheral necrosis in a renal transplant recipient. Reversal of lesions following subtotal parathyroidectomy. Am J Med 49: 416–422, 1970.

589. McCarron D.A., Muther R.S., Lenfesty B., Bennett W.M.: Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: Relationship to gland size. Kidney Int 22: 662–670, 1982.

590. Pieper R., Alveryd A., Lundgren G., Collste H., Magnusson G., Svahn T., Groth C.G.: Secondary hyperparathyroidism and its sequelae in renal transplant recipients. Long term findings in a series of conservatively managed patients. Scand J Urol Nephrol Suppl 144–148, 1977.

591. Heaf J., Tvedegaard E., Kanstrup I.L., Fogh-Andersen N.: Bone loss after renal transplantation: Role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. Clin Transplant 14: 457–463, 2000.

592. Vlcek J., Binswanger U., Keusch G., Zaruba J.: Hyperparathyroidism after kidney transplantation: A retrospective case controlled study. Klin Wochenschr 69: 669–673, 1991.

593. Pietschmann P., Vychytil A., Woloszczuk W., Kovarik J.: Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts: Increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalisation of kidney function. Nephron 59: 533–536, 1991.

594. Tominaga Y., Uchida K., Sato K., Numano M., Tanaka Y., Takagi H.: Parathyroidectomy before and after renal transplantation. Transplant Proc 24: 1861–1862, 1992.

595. Llach F.: Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int suppl 29: S62–S68, 1990.

596. McCarron D.A., Lenfesty B., Vetto M., Barry J., Bennett W.M.: Total parathyroidectomy for posttransplantation hyperparathyroidism. Transplantation 40: 266–269, 1985.

597. Garvin P.J., Castaneda M., Linderer R., Dickhans M.: Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. Arch Surg 120: 578–583, 1985.

598. Punch J.D., Thompson N.W., Merion R.M.: Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. Arch Surg 130: 538–542; discussion 542–533, 1995.

599. Higgins R.M., Richardson A.J., Ratcliffe P.J., Woods C.G., Oliver D.O., Morris P.J.: Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? Q J Med 79: 323–332, 1991.

600. Velasquez-Forero F., Mondragon A., Herrero B., Pena J.C.: Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. Nephrol Dial Transplant 11: 58–64, 1996 (suppl 3).

601. Sanchez C.P., Salusky I.B., Kuizon B.D., Ramirez J.A., Gales B., Ettenger R.B., Goodman W.G.: Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. Kidney Int 53: 1358–1364, 1998.

602. Carlini R.G., Rojas E., Arminio A., Weisinger J.R., Bellorin-Font E.: What are the bone lesions in patients with more than four years of a functioning renal transplant? Nephrol Dial Transplant 13: 103–104, 1998 (suppl 3).

603. Briner V.A., Thiel G., Monier-Faugere M.C., Bognar B., Landmann J., Kamber V., Malluche H.H.: Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. Transplantation 59: 1393–1400, 1995.

604. Grotz W.H., Mundinger F.A., Gugel B., Exner V.M., Kirste G., Schollmeyer P.J.: Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. Transplantation 59: 982–986, 1995.

605. Schuster V.L., Chesnut C.H., 3rd, Baylink D.J., Sherrard D.J.: Calcium balance in uremia: Longitudinal study of long-term survivors. Nephron 41: 132–140, 1985.

606. Sambrook P.N., Kelly P.J., Keogh A.M., Macdonald P., Spratt P., Freund J., Eisman J.A.: Bone loss after heart transplantation: A prospective study. J Heart Lung Transplant 13: 116–120, discussion 121, 1994.

607. Tanaka Y., Deluca H.F.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. Arch Biochem Biophys 154: 566–574, 1973.

608. Adinoff A.D., Hollister J.R.: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 309: 265–268, 1983.

609. Rickers H., Deding A., Christiansen C., Rodbro P.: Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisone treatment. Calcif Tissue Int 36: 269–273, 1984.

610. Shioi A., Ross F.P., Teitelbaum S.L.: Enrichment of generated murine osteoclasts. Calcif Tissue Int 55: 387–394, 1994.

611. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P., Kempler S., Nguyen T., Pocock N., Eisman J.: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. N Engl J Med 328: 1747–1752, 1993.

612. Levi M.: Post-transplant hypophosphatemia. Kidney Int 59: 2377–2387, 2001.

613. Torres A., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriguez J.C., Concepcion M.T., Rodriguez A.P., Hernandez A., de Bonis E., Darias E., Gonzalez-Posada J.M. et al: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int 47: 1434–1442, 1995.

614. Grotz W.H., Mundinger F.A., Gugel B., Exner V., Kirste G., Schollmeyer P.J.: Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. Transplantation 58: 912–915, 1994.

615. Heath H. 3rd, Hodgson S.F., Kennedy M.A.: Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. N Engl J Med 302: 189–193, 1980.

616. Torres A., Concepcion M.T., Martin N. et al: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. Transplantation 59: 1393, 1995.

617. Lukert B.P., Raisz L.G.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. Ann Intern Med 112: 352–364, 1990.

618. Dempster D.W.: Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 4: 137–141, 1989.

619. Meunier P.J., Briancon D., Chavassieux P.: Treatment with fluoride: Bone histomorphometric findings, in Christiansen C., Johansen J.S., Riis B.J. (eds): Osteoporosis. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier, 1996, pp 824–828.

620. Dempster D.W., Arlot M.A., Meunier P.J.: Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 35: 410–417, 1983.

621. Baylink D.J.: Glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 309: 306–308, 1983.

622. Prummel M.F., Wiersinga W.M., Lips P., Sanders G.T., Sauerwein H.P.: The course of biochemical para-

meters of bone turnover during treatment with corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 72: 382–386, 1991.

623. Ferraris J.R., Pasqualini T., Legal S., Sorroche P., Galich A.M., Pennisi P., Domene H., Jasper H.: Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. The Deflazacort Study Group. Pediatr Nephrol 14: 682–688, 2000.

624. Caglar M., Adeera L.: Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients. Ann Nucl Med 13: 141–145, 1999.

625. Cueto-Manzano A.M., Konel S., Hutchison A.J., Crowley V., France M.W., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer B., Gokal R.: Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. Kidney Int 55: 2021–2029, 1999.

626. Aroldi A., Tarantino A., Montagnino G., Cesana B., Cocucci C., Ponticelli C.: Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: A prospective study. Transplantation 63: 380–386, 1997.

627. Stewart P.J., Stern P.H.: Cyclosporines: Correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. Calcif Tissue Int 45: 222–226, 1989.

628. Orcel P., Denne M.A., de Vernejoul M.C.: Cyclosporin-A in vitro decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. Endocrinology 128: 1638–1646, 1991.

629. Movsowitz C., Epstein S., Ismail F., Fallon M., Thomas S.: Cyclosporin A in the oophorectomized rat: Unexpected severe bone resorption. J Bone Miner Res 4: 393–398, 1989.

630. Schlosberg M., Movsowitz C., Epstein S., Ismail F., Fallon M.D., Thomas S.: The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. Endocrinology 124: 2179–2184, 1989.

631. Movsowitz C., Schlosberg M., Epstein S., Ismail F., Fallon M., Thomas S.: Combined treatment with cyclosporin A and cortisone acetate minimizes the adverse bone effects of either agent alone. J Orthop Res 8: 635–641, 1990.

632. Landmann J., Renner N., Gachter A., Thiel G., Harder F.: Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 69: 1226–1228, 1987.

633. Shane E., Rivas M.C., Silverberg S.J., Kim T.S., Staron R.B., Bilezikian J.P.: Osteoporosis after cardiac transplantation. Am J Med 94: 257–264, 1993.

634. Ficat R.P.: Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg Br 67: 3–9, 1985.

635. Felson D.T., Anderson J.J.: Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet 1: 902–906, 1987.

636. Sherrard D.J.: Renal osteodystrophy. Semin Nephrol 6: 56–67, 1986.

637. Ponticelli C., Civati G., Tarantino A., Quarto di Palo F., Corbetta G., Minetti L., Vegeto A., Belli L.: Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. J Am Soc Nephrol 7: 792–797, 1996.

638. De Vecchi A., Rivolta E., Tarantino A., Egidi F., Berardinelli L., Vegeto A., Ponticelli C.: Controlled trial of two different methylprednisolone doses in cadaveric renal transplantation. Nephron 41: 262–266, 1985.

639. Papadakis J., Brown C.B., Cameron J.S., Adu D., Bewick M., Donaghey R., Ogg C.S., Rudge C., Williams D.G., Taube D.: High versus «low» dose corticosteroids in recipients of cadaveric kidneys: Prospective controlled trial. Br Med J (Clin Res Ed) 286: 1097–1100, 1983.

640. Morris P.J., Chan L., French M.E., Ting A.: Low dose oral prednisolone in renal transplantation. Lancet 1: 525–527, 1982.

641. Lausten G.S., Lemser T., Jensen P.K., Egfjord M.: Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. Clin Transplant 12: 572–574, 1998.

642. Davidson J.K., Tsakiris D., Briggs J.D., Junor B.J.: Osteonecrosis and fractures following renal transplantation. Clin Radiol 36: 27–35, 1985.

643. Carano A., Teitelbaum S.L., Konsek J.D., Schlesinger P.H., Blair H.C.: Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. J Clin Invest 85: 456–461, 1990.

644. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T., Genant H.K., Sorensen O.H.: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 322: 1265–1271, 1990.

645. Van Cleemput J., Daenen W., Geusens P., Dequeker P., Van De Werf F., VanHaecke J.: Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. Transplantation 61: 1495–1499, 1996.

646. Hofbauer L.C., Heufelder A.E. [The pathogenesis, diagnosis and therapy of posttransplantation osteoporosis]. Dtsch Med Wochenschr 121: 953–957, 1996.

647. Reid I.R., King A.R., Alexander C.J., Ibbertson H.K.: Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). Lancet 1: 143–146, 1988.

648. Fan S.L., Almond M.K., Ball E., Evans K., Cunningham J.: Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation1. Kidney Int 57: 684–690, 2000.

649. Shane E., Thys-Jacobs S., Papadopoulos A. et al: Antiresorptive therapy prevents bone loss after cardiac transplantation (CTX). J Bone Miner Res 11: S340, 1996 (abstr).

650. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., Rodriguez-Portales J., Downs R.W. Jr., Dequeker J., Favus M.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 333: 1437–1443, 1995.

651. de Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K.: Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 335: 1016–1021, 1996.

652. Civitelli R., Gonnelli S., Zacchei F., Bigazzi S., Vattimo A., Avioli L.V., Gennari C.: Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. J Clin Invest 82: 1268–1274, 1988.

653. Gruber H.E., Ivey J.L., Baylink D.J., Matthews M., Nelp W.B., Sisom K., Chesnut C.H. 3rd: Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. Metabolism 33: 295–303, 1984.

654. Resch H., Pietschmann P., Willvonseder R.: Estimated long-term effect of calcitonin treatment in acute osteoporotic spine fractures. Calcif Tissue Int 45: 209–213, 1989.

655. Ringe J.D., Welzel D.: Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. Eur J Clin Pharmacol 33: 35–39, 1987.

656. Luengo M., Picado C., Del Rio L., Guanabens N., Montserrat J.M., Setoain J.: Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. Am Rev Respir Dis 142: 104–107, 1990 .

657. Murrills R.J., Shane E., Lindsay R., Dempster D.W.: Bone resorption by isolated human osteoclasts in vitro: Effects of calcitonin. J Bone Miner Res 4: 259–268, 1989.

658. Kurose H., Seino Y., Shima M., Tanaka H., Ishida M., Yamaoka K., Yabuuchi H.: Intranasal absorption of salmon calcitonin. Calcif Tissue Int 41: 249–251, 1987.

659. Reginster J.Y., Denis D., Albert A., Deroisy R., Lecart M.P., Fontaine M.A., Lambelin P., Franchimont P.: 1-Year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. Lancet 2: 1481–1483, 1987.

660. Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C., Podenphant J., Johansen J.S.: Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 30: 435–442, 1989.

661. Grotz W.H., Rump L.C., Niessen A., Schmidt-Gayk H., Reichelt A., Kirste G., Olschewski M., Schollmeyer P.J.: Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. Transplantation 66: 1004–1008, 1998.

662. Adams J.S., Wahl T.O., Lukert B.P.: Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. Metabolism 30: 217–221, 1981.

663. Lemann J.Jr, Gray R.W., Maierhofer W.J., Cheung H.S.: Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations. Kidney Int 28: 951–958, 1985.

664. LaCroix A.Z., Wienpahl J., White L.R., Wallace R.B., Scherr P.A., George L.K., Cornoni-Huntley J., Ostfeld A.M.: Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. N Engl J Med 322: 286–290, 1990.

ПОЛНАЯ БИБЛИОГРАФИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОГО ОТЧЕТА

Abdelhadi M., Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (11): 3845–3851.

Abitbol C., Chan J.C., Trachtman H., Strauss J., Greifer I. Growth in children with moderate renal insufficiency: measurement, evaluation, and treatment. J Pediatr 1996; 129 (2): s3–s8.

Abitbol C.L., Warady B.A., Massie M.D., Baluarte H.J., Fleischman L.E., Geary D.F., Kaiser B.A., McEnery P.T., Chan J.C. Linear growth and anthropometric and nutritional measurements in children with mild to moderate renal insufficiency: A report of the Growth Failure in Children with Renal Diseases Study. J Pediatr 1990; 116 (2): S46–S54.

Abrams P., Klevmark B. Frequency volume charts: An indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl 1996; 179: 47–53.

Abugassa S., Nordenstrom J., Eriksson S., Mollerstrom G., Alveryd A. Skeletal remineralization after surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. Surgery 1990; 107 (2): 128–133.

Acchiardo S.R., Moore L.W., Cockrell S. Does low protein diet halt the progression of renal insufficiency? Clin Nephrol 1986; 25 (6): 289–294.

Ahn J.H., Yoon K.S., Lee W.I., Suh J.T., Lee T.W., Ihm C.G., Kim M.J. Bone marrow findings before and after treatment with recombinant human erythropoietin in chronic hemodialyzed patients. Clin Nephrol 1995; 43 (3): 189–195.

Akiba T., Ando R., Kurihara S., Heishi M., Tazawa H., Marumo F. Is the bone mass of hemodialysis patients genetically determined? Kidney Int Suppl 1997; 62: S69–S71.

Akiba T., Marumo F., Owada A., Kurihara S., Inoue A., Chida Y., Ando R., Shinoda T., Ishida Y., Ohashi Y. Controlled trial of falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 1998; 32 (2): 238–246.

Akizawa T., Kinugasa E., Kitaoka T., Koshikawa S., Nakabayashi N., Watanabe H., Yamawaki N., Kuroda Y. Removal of beta-2-microglobulin by direct hemoperfusion with a newly developed adsorbent. ASAIO Trans 1987 Jul-Sep; 33 (3): 532–537.

Akizawa T., Koshikawa S., Nakazawa R., Yoshida T., Kaneko M., Nitadori Y. Elimination of beta 2-microglobulin by a new polyacrylonitrile membrane dialyser: Mechanism and physiokinetics. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (5): 356–365.

Albertson D.A., Poole G.V. Jr., Myers R.T. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. Am Surg 1985; 51 (1): 16–20.

Albertucci M., Zielinski C.M., Rothberg M., Sterpetti A., Klingman R., Ronk J.F. Surgical treatment of the parathyroid gland in patients with end-stage renal disease. Surg Gynecol Obstet 1988; 167 (1): 49–52.

Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., Weiss N.S., Beresford S.A., Heckbert S.R., Wong C., Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 58 (1): 396–369.

Alexander P.T., Schuman E.S., Vetto R.M., Gross G.F., Hayes J.F., Standage B.A. Repeat parathyroid operation associated with renal disease. Am J Surg 1988; 155 (5): 686–689.

Almqvist S., Hjern B., Wasthed B. The diagnostic value of a radioimmunoassay for parathyroid hormone in human serum. Acta Endocrinol (Copenh) 1975; 78 (3): 493–509.

Alon U., Davidai G., Bentur L., Berant M., Better O.S. Oral calcium carbonate as phosphate-binder in infants and children with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1986; 12 (5–6): 320–325.

Altmann P., Plowman D., Marsh F., Cunningham J. Aluminium chelation therapy in dialysis patients: Evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. Lancet 1988 May 7; 1 (8593): 1012–1015.

Ambrosoni P., Heuguerot C., Olaizola I., Acuna G., Fajardo L., Petraglia A., Caorsi H., Lopez J., Kurdian M., Jorgetti V., Aznarez A. Can we use 99mTc-MIBI in functional studies of the parathyroid gland? Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (Suppl 3): 33–36.

Ambuhl P.M., Meier D., Wolf B., Dydak U., Boesiger P., Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: Impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. Am J Kidney Dis 1999; 34 (5): 875–883.

Ando A., Orita Y., Nakata K., Fukahara Y., Mikami, Jujii M., Nakajima Y., Ueda N., Abe H. The effect of essential amino acid supplementation therapy on prognosis of patients with chronic renal failure estimated on the basis of the markov process. Med J Osaka Univ 1981; 32: 31–37.

Andreoli S.P., Dunson J.W., Bergstein J.M. Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1987; 9 (3): 206–210.

Andresen J., Nielsen H.E. Osteonecrosis and spontaneous fractures following renal transplantation. A longitudinal study of radiological bone changes and metacarpal bone mass. Acta Orthop Scand 1981; 52 (4): 397–404.

Andress D.L., Hercz G., Kopp J.B., Endres D.B., Norris K C., Coburn J.W., Sherrard D.J. Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients. J Bone Miner Res 1987; 2 (6): 525–531.

Andress D.L., Nebeker H.G., Ott S.M., Endres D.B., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Coburn J.W., Sherrard D.J. Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. Kidney Int 1987; 31 (6): 1344–1350.

Andress D.L., Norris K.C., Coburn J.W., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. N Engl J Med 1989; 321 (5): 274–279.

Angeli M., Wong L.L., Myers S.A., Wong L.M., Pasieka J.L., Roe M.S., Duh Q.Y. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: A prevalence study. Surgery 1997; 122 (6): 1083–1090.

Aollin A.W., Hart L.K. The relationship of health belief motivations, health locus of control and health valuing to dietary compliance of hemodialysis patients. AANNT J 1982; 9 (5): 41–47.

Ardissino G., Schmitt C.P., Bianchi M.L., Dacco V., Claris-Appiani A., Mehls O. No difference in intestinal strontium absorption after oral or IV calcitriol in children with secondary hyperparathyroidism. The European Study Group on Vitamin D in Children with Renal Failure. Kidney Int 2000; 58 (3): 981–988.

Ardissino G., Schmitt C.P., Testa S., Claris-Appiani A., Mehls O. Calcitriol pulse therapy is not more effective than daily calcitriol therapy in controlling secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure. European Study Group on Vitamin D in Children with Renal Failure. Pediatr Nephrol 2000; 14 (7): 664–668.

Aroldi A., Tarantino A., Montagnino G., Cesana B., Cocucci C., Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: A prospective study. Transplantation 1997; 63 (3): 380–386.

Arons J.A., Collins N., Arons M.S. Results of treatment of carpal tunnel syndrome with associated hourglass deformity of the median nerve. J Hand Surg [Am] 1999; 24 (6): 1192–1195.

Asad S.N., Olmer A.J., Letteri J.M. Plasma calcium fraction dynamics in uremic patients undergoing hemodialysis. Miner Electrolyte Metab 1984; 10 (5): 333–336.

Asaka M., Iida H., Entani C., Fujita M., Izumino K., Takata M., Seto H., Sasayama S. Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 1992; 38 (3): 149–153.

Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., Shimizu S., Ohmura A., Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 1999; 33 (2): 287–293.

Aubia J., Bosch J., Lloveras J., Chine M., Hojman L., Masramon J. Relative hyperphosphaturia in diabetic chronic renal failure: A protective factor of hyperparathyroidism. Miner Electrolyte Metab 1987; 13 (5): 311–315.

Aubia J., Serrano S., Marinoso L., Hojman L., Diez A., Lloveras J., Masramon J. Osteodystrophy of diabetics in chronic dialysis: A histomorphometric study. Calcif Tissue Int 1988; 42 (5): 297–301.

Bacchini G., Fabrizi F., Pontoriero G., Marcelli D., Di Filippo S., Locatelli F. 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study [published erratum appears in Nephron 1998; 79 (4): 509]. Nephron 1997; 77 (3): 267–272.

Bagnis C., Dutto F., Gabella P., Vitale C., D'elia P., Marangella M., Ramello A. Biochemical and hormonal short-term effects of 25-hydroxyvitamin D in patients on continuous peritoneal dialysis. Ital J Miner Electrolyte Metab 1998; 12 (3–4): 73–76.

Bailey G.L., Griffiths H.J., Mocelin A.J., Gundy D.H., Hampers C.L., Merrill J.P. Avascular necrosis of the femoral head in patients on chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1972; 18 (0): 401–404, 410.

Baker L.R., Abrams S.M., Roe C.J., Faugere M.C., Fanti P., Subayti Y., Malluche H.H. Early therapy of renal bone disease with calcitriol: A prospective double-blind study. Kidney Int Suppl 1989; 36 (Suppl 27): S140–S142.

Baker L.R., Muir J.W., Sharman V.L, Abrams S.M., Greenwood R.N., Cattell W.R., Goodwin F.J., Marsh F.P., Adami S., Hately W. et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26 (4): 185–191.

Bame S.I., Petersen N., Wray N.P. Variation in hemodialysis patient compliance according to demographic characteristics. Soc Sci Med 1993; 37 (8): 1035–1043.

Barata J.D., D'Haese P.C., Pires C., Lamberts L.V., Simoes J., De Broe M.E. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (1): 125–132.

Bardin T. Low-dose prednisone in dialysis-related amyloid arthropathy. Rev Rhum Engl Ed 1994; 61 (9 Suppl): S97–S100.

Bardin T., Kuntz D., Zingraff J., Voisin M.C., Zelmar A., Lansaman J. Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. Arthritis Rheum 1985; 28 (9): 1052–1058.

Bardin T., Lebail-Darne J.L., Zingraff J., Laredo J.D., Voisin M.C., Kreis H., Kuntz D. Dialysis arthropathy: Outcome after renal transplantation. Am J Med 1995; 99 (3): 243–248.

Bardin T., Zingraff J., Drueke T., Kuntz D. Clinical aspects of beta-2 microglobulin amyloidosis, in Gejyo F., Brancaccio D., Bardin T. (eds). Dialysis Amyloidosis. Milan, Italy, Wichtig Editore, 1989, pp 79–90.

Bardin T., Zingraff J., Shirahama T., Noel L.H., Droz D., Voisin M.C., Drueke T., Dryll A., Skinner M., Cohen A.S. Hemodialysis-associated amyloidosis and beta-2 microglobulin. Clinical and immunohistochemical study. Am J Med 1987; 83 (3): 419–424.

Barrientos A., Arteaga J., Rodicio J.L., Alvarez Ude F., Alcazar J.M., Ruilope L.M. Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1982; 7 (3): 127–133.

Barsotti G., Giannoni A., Morelli E., Lazzeri M., Vlamis I., Baldi R., Giovannetti S. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. Clin Nephrol 1984; 21 (1): 54–59.

Barsotti G., Guiducci A., Ciardella F., Giovannetti S. Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. Nephron 1981; 27 (3): 113–117.

Barsotti G., Lazzeri M., Cristofano C., Cerri M., Lupetti S., Giovannetti S. The role of metabolic acidosis in causing uremic hyperphosphatemia. Miner Electrolyte Metab 1986; 12 (2): 103–106.

Barsotti G., Lazzeri M., Polloni A., Morelli E., Giovannetti E., Lupetti S., Cupisti A., Dani L., Giovannetti S. Effects of the impairment of renal function and of the pH of gastric secretion on the efficacy of Al (OH)3 to reduce serum inorganic phosphorus. Adv Exp Med Biol 1986; 208: 493–499.

Barsotti G., Morelli E., Giannoni A., Guiducci A., Lupetti S., Giovannetti S. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: A controlled trial. Kidney Int Suppl 1983; 16: S278–S284.

Barth R.H., Cheigh J.S., Sullivan J.F., Chami J., Suthanthiran M., Stubenbord W.T., Stenzel K.H., Rubin A.L. The advantage of measurement of intact PTH in the prediction of clinical response and calcium metabolism after subtotal parathyroidectomy for renal osteodystrophy. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29: 124–128.

Belon C., Dumas R., Tau C., Sabatier R., Bourdeau A., Garabedian M. [Dysregulation of plasma 1,25 (OH)2D in calcium restriction in hypercalciuric children]. Arch Fr Pediatr 1992 Jun-Jul; 49 (6): 519–524.

Benz R.L., Siegfried J.W., Teehan B.P. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: Comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. Am J Kidney Dis 1988; 11 (6): 473–476.

Bergstrom J., Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis [letter]. Lancet 1987; 1 (8533): 628–629. [letter]

Berl T., Berns A.S., Hufer W.E., Hammill K., Alfrey A.C., Arnaud C.D., Schrier R.W. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. Ann Intern Med 1978; 88 (6): 774–780.

Berl T., Berns A.S., Huffer W.E., Alfrey A.C., Arnaud C.D., Schrier R.R. Controlled trial of the effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients treated with regular dialysis. Contrib Nephrol 1980; 18: 72–81.

Berlyne G.M. Calcium carbonate treatment of uremic acidosis. Isr J Med Sci 1971; 7 (11): 1235–1239.

Berlyne G.M., Hocken A.G. Three years experience of a low protein diet in chronic renal failure. The dietary treatment of chronic renal failure, in Berlyne G.M. (eds): Nutrition in Renal Disease, Proceedings of a Conference Held at The University of Manchester, June 29–30, 1967. Edinburgh, UK, E & S Livingstone Ltd, 1968, pp 38–54.

Bessell J.R., Proudman W.D., Parkyn R.F., Disney A.P. Parathyroidectomy in the treatment of patients with chronic renal failure: A 10-year review. Br J Surg 1993; 80 (1): 40–42.

Better O.S., Kleeman C.R., Gonick H.C., Varrady P.D., Maxwell M.H. Renal handling of calcium, magnesium and inorganic phosphate in chronic renal failure. Isr J Med Sci 1967; 3 (1): 60–79.

Bia M.J., Cooper K., Schnall S., Duffy T., Hendler E., Malluche H., Solomon L. Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. Kidney Int 1989; 36 (5): 852–858.

Bianchi M.L., Colantonio G., Montesano A., Trevisan C., Ortolani S., Rossi R., Buccianti G. Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. Bone 1992; 13 (3): 225–228.

Billotey C., Sarfati E., Aurengo A. et al. Advantages of SPECT in technetium 99m sestamibi parathyroid scintigraphy. J Nucl Med 1996; 37: 1773–1778.

Birck R., Zimmermann E., Wassmer S., Nowack R., van der Woude F.J. Calcium ketoglutarate versus calcium acetate for treatment of hyperphosphataemia in patients on maintenance haemodialysis: A cross-over study. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (6): 1475–1479.

Blackburn S.L. Dietary compliance of chronic hemodialysis patients. J Am Diet Assoc 1977; 70 (1): 31–37.

Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M., Garrett B., Kant K.S., Lynch D., Rahman S.N., Schoenfeld P., Teitelbaum I., Zeig S., Slatopolsky E. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33 (4): 694–701.

Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis 1998; 31 (4): 607–617.

Blocklet D., Martin P., Schoutens A., Verhas M., Hooghe L., Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: Comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. Eur J Nucl Med 1997; 24 (1): 46–51.

Blodgett C.J. The process of adjustment in chronic renal failure and hemodialysis. Diss Abstr Int 1983; 44 (3B): 905.

Blohme I., Eriksson A. Parathyroidectomy after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol Suppl 1977; (42): 134–136.

Blumberg A., Burgi W. Behavior of beta 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Clin Nephrol 1987; 27 (5): 245–249.

Bohm R., Gladziwa U., Clasen W., Riehl J., Mann H., Sieberth H.G. Which bicarbonate concentration is adequate to lactate-buffered substitution fluids in maintenance hemofiltration? Clin Nephrol 1994; 42 (4): 257–262.

Bonnin M.R., Gonzalez M.T., Huguet J., Rosel P., Navarro M.A. 1,25-Dihydroxycholecalciferol as measured by a radioreceptor assay in normal subjects and patients after kidney transplantation. Clin Chem 1990; 36 (2): 389–390.

Bonomini V., Albertazzi A., Bortolotti G.C., Vangelista A. Effects of diet, dialysis and transplantation on bone lesions in chronic uraemia. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1973; 10 (0): 324–331.

Boran M., Cetin S. Effectiveness of intravenous and subcutaneous calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism [letter]. Nephron 1998; 80 (1): 119–120. [letter]

Boran M., Doruk E., Gonenc F., Cetin S. 125 (OH) cholecalciferol pulse therapy and the effects of different dialysis membranes on serum PTH levels of haemodialysis patients. Int Urol Nephrol 1997; 29 (2): 251–258.

Bouteiller G., Ton That H., Goudable C., Goffinet F., Heche J.P., Orfila C., Suc J.M. Amyloidosis in chronic hemodialysis: Rheumatological aspects. Contrib Nephrol 1988; 62: 67–74.

Boyle R.M., Chinchilli V.M., Shasky D.A. Masking of physicians in the Growth Failure in Children with Renal Diseases Clinical Trial. Pediatr Nephrol 1993; 7 (2): 204–206.

Brady J.P., Hasbargen J.A. Correction of metabolic acidosis and its effect on albumin in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31 (1): 35–40.

Brandi L., Daugaard H., Egsmose C., Tvedegaard E., Kjaerulff Nielsen P., Olgaard K. Intermittent intravenous followed by intermittent oral 1 alpha (OH)D3 treatment of secondary hyperparathyroidism in uraemia. J Intern Med 1996; 239 (4): 353–360.

Brandi L., Daugaard H., Tvedegaard E., Nielsen P.K., Egsmose C., Storm T., Olgaard K. Long-term suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in patients on chronic hemodialysis. Am J Nephrol 1992; 12 (5): 311–318.

Brandi L., Nielsen P.K., Bro S., Daugaard H., Olgaard K. Long-term effects of intermittent oral alfacalcidol, calcium carbonate and low-calcium dialysis (125 mmol L) on secondary hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Intern Med 1998; 244 (2): 121–131.

Brazil M., Linderer R.J., Dickhans M.J., Garvin P.J. Aseptic hip necrosis after renal transplantation. Arch Surg 1986; 121 (7): 803–805.

Brezin J.H., Schwartz A.B., Chinitz J.L. Switch from acetate (Ac) to bicarbonate (Bi) dialysis: Better dialysis tolerance but failure to improve acidosis and hypertriglyceridemia (HTG). Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985; 31: 343–348.

Briggs W.A., Hampers C.L., Merrill J.P., Hager E.B., Wilson R.E., Birtch A.G., Murray J.E. Aseptic necrosis in the femur after renal transplantation. Ann Surg 1972; 175 (2): 282–289.

Bro S., Brandi L., Olgaard K. High-normal calcium (1.35 mmol/l) dialysate in patients on CAPD: Efficient and safe long-term control of plasma calcium, phosphate, and parathyroid hormone. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (8): 1586–1591.

Bro S., Brandi L., Olgaard K. Risk/benefit in prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism. A comparison of two low calcium peritoneal dialysis fluids. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: 47–49.

Bro S., Rasmussen R.A., Handberg J., Olgaard K., Feldt-Rasmussen B. Randomized crossover study comparing the phosphate-binding efficacy of calcium ketoglutarate versus calcium carbonate in patients on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998; 31 (2): 257–262.

Brossard J.H., Lepage R., Cardinal H., Roy L., Rousseau L., Dorais C., D'amour P. Influence of glomerular filtration rate on non- (1–84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. Clin Chem 2000; 46 (5): 697–703.

Brouhard B.H., Chan J.C., Carter W.H. Jr. Final report of the Growth Failure in Children with Renal Diseases Study. J Pediatr 1996; 129 (2): s1–s3.

Brown E.A., Gower P.E. Joint problems in patients on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 1982; 18 (5): 247–250.

Brunner F.P., Brynger H., Ehrich J.H.H., Fassbinder W., Geerlings W., Rizzoni G., Selwood N.H., Tufveson G., Wing A.J. Case control study on dialysis arthropathy: The influence of two different dialysis membranes: Data from the EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (6): 432–436.

Buijsen C.G., Struijk D.G., Huijgen H.J., Boeschoten E.W., Wilmink J.M. Can low-calcium peritoneal dialysis solution safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? Perit Dial Int 1996; 16 (5): 497–504.

Caglar M., Adeera L. Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients. Ann Nucl Med 1999; 13 (3): 141–145.

Calenoff L., Norfray J. Magnification digital roentgenography: A method for evaluating renal osteodystrophy in hemodialyzed patients. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973; 118 (2): 282–292.

Campistol J.M., Ponz E., Munoz-Gomez J., Oppenheimer F., Ricard M.J., Vilardell J., Andreu J. Renal transplantation for dialysis amyloidosis. Transplant Proc 1992; 24 (1): 118–119.

Campos C., Arata R.O., Mautalen C.A. Parathyroid hormone and vertebral osteosclerosis in uremic patients. Metabolism 1976; 25 (5): 495–501.

Canavese C., Barolo S., Gurioli L., Cadario A., Portigliatti M., Isaia G., Thea A., Marangella M., Bongiorno P., Cavagnino A., Peona C., Boero R., D'amicone M., Cardelli R., Rossi P., Piccoli G. Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. Int J Artif Organs 1998; 21 (8): 443–450.

Canteros A., Diaz-Corte C., Fernandez-Martin J.L., Gago E., Fernandez-Merayo C., Cannata J. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (6): 1538–1542.

Caravaca F., Cubero J.J., Jimenez F., Lopez J.M., Aparicio A., Cid M.C., Pizarro J.L., Liso J., Santos I. Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uraemic patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (5): 665–670.

Caravaca F., Fernandez M.A., Ruiz-Calero R., Cubero J., Aparicio A., Jimenez F., Garcia M.C. Effects of oral phosphorus supplementation on mineral metabolism of renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (10): 2605–2611.

Caravaca F., Santos I., Cubero J.J., Esparrago J.F., Arrobas M., Pizarro J.L., Robles R., Sanchez-Casado E. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binders in hemodialysis patients. Nephron 1992; 60 (4): 423–427.

Carlini R.G., Rojas E., Weisinger J.R., Lopez M., Martinis R., Arminio A., Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. Am J Kidney Dis 2000; 36 (1): 160–166.

Cassidy M.J., Owen J.P., Ellis H.A., Dewar J., Robinson C.J., Wilkinson R., Ward M.K., Kerr D.N. Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. Q J M 1985; 54 (213): 29–48.

Catizone L., Cocchi R., Fusaroli M., Zucchelli P. Relationship between plasma β2-microglobulin and residual diuresis in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Perit Dial Int 1993; 13 (Suppl 2): S523–S526.

Chan J.C., Kodroff M.B., Landwehr D.M. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin-D3 on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. Pediatrics 1981; 68 (4): 559–571.

Chan J.C., McEnery P.T., Chinchilli V.M., Abitbol C.L., Boineau F.G., Friedman A.L., Lum G.M., Roy S. 3rd, Ruley E.J., Strife C.F. A prospective, double-blind study of growth failure in children with chronic renal insufficiency and the effectiveness of treatment with calcitriol versus dihydrotachysterol. The Growth Failure in Children with Renal Diseases Investigators. J Pediatr 1994; 124 (4): 520–528.

Chan R., Gleim G.W., DeVita M.V., Zabetakis P.M., Michelis M.F. Effects of oral vs. intravenous calcitriol on serum parathyroid hormone levels in chronic hemodialysis. Dial Transplant 1993; 22: 736–739.

Chan Y.L., Furlong T.J., Cornish C.J., Posen S. Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. Medicine 1985; 64 (5): 296–309.

Chanard J., Bindi P., Lavaud S., Toupance O., Maheut H., Lacour F. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. BMJ 1989 Apr 1; 298 (6677): 867–868.

Chandran P.K., Ulahannan T.J., Skiles M. Biochemical changes following parathyroidectomy. Int J Artif Organs 1993; 16 (10): 700–703.

Channon S.M., Arfeen S., Ward M.K. Long-term accumulation of aluminum in patients with renal failure. Trace Elem Med 1988; 5 (4): 154–157.

Chappuis P., de Vernejoul M.C., Paolaggi F., Rousselet F. Relationship between hair, serum and bone aluminium in hemodialyzed patients. Clin Chim Acta 1989 Feb 22; 179 (3): 271–278.

Charhon S., Yafi S.E., Gaillard M., Beruard M., Janin G., Accominotti M., Traeger J., Meunier P.J. Deferoxamine for the diagnosis and treatment of aluminum-associated osteodystrophy. Contrib Nephrol 1988; 64: 160–169.

Charhon S.A., Chavassieux P., Boivin G., Parisien M., Chapuy M.C., Traeger J., Meunier P.J. Deferoxamine-induced bone changes in haemodialysis patients: a histomorphometric study. Clin Sci 1987; 73 (2): 227–234.

Charhon S.A., Chavassieux P.M., Meunier P.J., Accominotti M. Serum aluminium concentration and aluminium deposits in bone in patients receiving haemodialysis. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290 (6482): 1613–1614.

Charhon S.A., Delmas P.D., Malaval L., Chavassieux P.M., Arlot M., Chapuy M.C., Meunier P.J. Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy: Comparison with bone histomorphometry. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63 (4): 892–897.

Charhon S.A., Delmas P.D., Malaval L., Chavassieux P.M., Chapuy M.C., Meunier P.J. Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in hemodialyzed patients. Adv Exp Med Biol 1986; 208: 291–296.

Charra B., Calemard E., Laurent G. Chronic renal failure treatment duration and mode: Their relevance to the late dialysis periarticular syndrome. Blood Purif 1988; 6 (2): 117–124.

Chattopadhyay C., Ackrill P., Clague R.B. The shoulder pain syndrome and soft-tissue abnormalities in patients on long-term haemodialysis. Br J Rheumatol 1987; 26 (3): 181–187.

Chauveau P., Poignet J.L., Kuno T., Bonete R., Kerembrun A., Naret C., Delons S., Man N.K., Rist E. Phosphate removal rate: A comparative study of five high-flux dialysers. Nephrol Dial Transplant 1991; 6 Suppl 2: 114–115.

Chazan J.A., Libbey N.P., London M.R., Pono L., Abuelo J.G. The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: A correlation between biochemical parameters and bone pathology findings. Clin Nephrol 1991; 35 (2): 78–85.

Chazot C., Chazot I., Charra B., Terrat J.C., Vanel T., Calemard E., Ruffet M., Laurent G. Functional study of hands among patients dialysed for more than 10 years. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (4): 347–351.

Cheng I.K., Lu H.B., Chan C.Y., Cheng S.W., Robinson J.D., Tam S.C., Lo W.K., Cheung W.C. The requirement of low calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis receiving calcium carbonate as a phosphate binder. Clin Nephrol 1993; 40 (2): 100–105.

Chertow G.M., Burke S.K., Lazarus J.M., Stenzel K.H., Wombolt D., Goldberg D., Bonventre J.V., Slatopolsky E. Poly [allylamine hydrochloride] (RenaGel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 29 (1): 66–71.

Chertow G.M., Dillon M., Burke S.K., Steg M., Bleyer A.J., Garrett B.N., Domoto D.T., Wilkes B.M., Wombolt D.G., Slatopolsky E. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1999; 51 (1): 18–26.

Chertow G.M., Dillon M.A., Amin N., Burke S.K. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long-term open-label clinical trial. J Ren Nutr 2000; 10 (3): 125–132.

Chertow G.M., Trimbur T., Karlson E.W., Lazarus J.M., Kay J. Performance characteristics of a dialysis-related amyloidosis questionnaire. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (8): 1235–1240.

Chesney R.W., Hamstra A.J., Mazess R.B., Rose P., DeLuca H.F. Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal diseases. Kidney Int 1982; 21 (1): 65–69.

Chesney R.W., Hamstra A.J., Phelps M., DeLuca H.F. Vitamin D metabolites in renal insufficiency and other vitamin D disorders of children. Kidney Int Suppl 1983; 15: S63–S69.

Chesser A.M., Carroll M.C., Lightowler C., Macdougall I.C., Britton K.E., Baker L.R. Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imaging of the parathyroid glands in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (1): 97–100.

Cheung A.K., Manolagas S.C., Catherwood B.D., Mosely C.A. Jr., Mitas J.A. 2d, Blantz R.C., Deftos L.J. Determinants of serum 1,25 (OH)2D levels in renal disease. Kidney Int 1983; 24 (1): 104–109.

Chinchilli V.M., McEnery P.T., Chan J.C. Statistical methods and determination of sample size in the Growth Failure in Children with Renal Diseases Study. J Pediatr 1990; 116 (2): S32–S36.

Cho Y.L., Liu H.N., Huang T.P., Tarng D.C. Uremic pruritus: Roles of parathyroid hormone and substance P. J Am Acad Dermatol 1997; 36 (4): 538–543.

Chou F.F., Chan H.M., Huang T.J., Lee C.H., Hsu K.T. Autotransplantation of parathyroid glands into subcutaneous forearm tissue for renal hyperparathyroidism. Surgery 1998; 124 (1): 1–5.

Chou F.F., Lee C.H., Lee C.T. Muscle force and bone mineral density after parathyroidectomy and subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. World J Surg 1999; 23 (5): 452–456; 456–457.

Christensen A.J., Smith T.W. Personality and patient adherence: Correlates of the five-factor model in renal dialysis. J Behav Med 1995; 18 (3): 305–313.

Christiansen C. Chronic renal failure and vitamin D metabolites: A status report. J Steroid Biochem 1983; 19 (1B): 517–523.

Christiansen C., Christensen M.S., Hartnack B., Melsen F., Transbol I., Rodbro P. Vitamin-D analogues and renal function [letter]. Lancet 1979 Jan 6; 1 (8106): 50–51.

Christiansen C., Christensen M.S., Melsen F., Rodbro P., DeLuca H.F. Mineral metabolism in chronic renal failure with special reference to serum concentrations of 1.25 (OH)2D and 24.25 (OH)2D. Clin Nephrol 1981; 15 (1): 18–22.

Christiansen C., Rodbro P., Christensen M.S., Hartnack B. Is 1,25-dihydroxy-cholecalciferol harmful to renal function in patients with chronic renal failure? Clin Endocrinol (Oxf) 1981; 15 (3): 229–236.

Christiansen C., Rodbro P., Christensen M.S., Hartnack B., Transbol I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. Lancet 1978 Sep 30; 2 (8092 Pt 1): 700–703.

Christiansen C., Rodbro P., Christensen M.S., Naestoft J., Hartnack B., Transbool I. Decreased renal function in association with administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to patients with stable, advanced renal failure. Contrib Nephrol 1980; 18: 139–146.

Chudek J., Karkoszka H., Schmidt-Gayk H., Ritz E., Kokot F. Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype: Are they interrelated? J Nephrol 2000 Jan-Feb; 13 (1): 54–58.

Chylkova V., Fixa P., Rozprimova L., Palicka V., Hartmann M., Erben J., Prochazkova J. Beta-2-microglobulin in patients with renal disease. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove 1988.

Chylkova V., Fixa P., Rozprimova L., Palicka V., Hartmann M., Erben J., Prochazkova J. Beta-2-microglobulin in patients with renal disease. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove 1988.

Cianciaruso B., Capuano A., D'Amaro E., Ferrara N., Nastasi A., Conte G., Bellizzi V., Andreucci V.E. Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. Kidney Int Suppl 1989; 27: S173–S176.

Claeyssens S., Lavoinne A., Daragon A., Josse S., Godin M., Matray F., Kuhn J.M. Total and ultrafiltrable plasma magnesium in hyper- and hypoparathyroidism, and in calcium-related metabolic disorders. Clin Chim Acta 1991; 195 (3): 107–114.

Clark A.G., Oner A., Ward G., Turner C., Rigden S.P., Haycock G.B., Chantler C. Safety and efficacy of calcium carbonate in children with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (6): 539–544.

Clark A.G., Oner A., Ward G., Turner C., Rigden S.P.A., Haycock G.B., Chantler C. Safety and efficacy or calcium carbonate in children with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (6): 539–544.

Clark H.O., Stark D.A., Duh Y.Q., Arnaud D.C., Gooding A.W. Value of high resolution real-time ultrasonography in secondary hyperparathyroidism. Am J Surg 1985; 150 (1): 9–17.

Clase C.M., Norman G.L., Beecroft M.L., Churchill D.N. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (11): 1841–1846.

Cleary D.J., Matzke G.R., Alexander A.C., Joy M.S. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. Am J Health Syst Pharm 1995; 52 (17): 1895–1900.

Coburn J.W. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. Kidney Int 1990; 38: 554–561.

Coburn J.W., Norris K.C. Diagnosis of aluminum-related bone disease and treatment of aluminum toxicity with deferoxamine. Semin Nephrol 1986; 6 (4 Suppl 1): 12–21.

Cochran M., Bulusu L., Horsman A., Stasiak L., Nordin B.E. Hypocalcaemia and bone disease in renal failure. Nephron 1973; 10 (2): 113–140.

Cochrane methods working group on systematic review of screening and diagnostic tests: Recommended methods [book online]. Bedford Park (Australia): The Cochrane Collaboration, Australasian Cochrane Centre; 1996 Jun 6 [cited 1999 Jan 07]. [12p]. Available: http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/.

Coco M., Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis 2000; 36 (6): 1115–1121.

Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., Bonucci E., Bondatti F., Manni M., Pasquali M., Perruzza I., Sardella D., Spurio A. Procollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure. Am J Nephrol 1992; 12 (4): 246–251.

Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., Bonucci E., Cinotti G.A., Fondi G., Manni M., Pasquali M., Perruzza I., Sardella D. et al. Two-site immunoradiometric intact parathyroid hormone assay versus C-terminal parathyroid hormone in predicting osteodystrophic bone lesions in predialysis chronic renal failure. J Lab Clin Med 1993; 122 (1): 103–109.

Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., Costantini S., Bonucci E., Bondatti F., Manni M., Pasquali M., Sardella D., Taggi F. Treatment with 1,25 (QH)2D3 in predialysis chronic renal failure. Contrib Nephrol 1991; 90: 183–188.

Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P., Sardella D., Chicca S., Manni M., Bonucci E., Taggi F. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (5): 813–819.

Coen G., Mazzaferro S., Bonucci E., Ballanti P., Massimetti C., Donato G., Landi A., Smacchi A., Della Rocca C., Cinotti G.A. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25 (OH)2D3: humoral and histomorphometric results. Miner Electrolyte Metab 1986; 12 (5–6): 375–382.

Coen G., Mazzaferro S., Bonucci E., Taggi F., Ballanti P., Bianchi A.R., Donato G., Massimetti C., Smacchi A., Cinotti G.A. Bone GLA protein in predialysis chronic renal failure. Effects of 1,25 (OH)2D3 administration in a long-term follow-up. Kidney Int 1985; 28 (5): 783–790.

Coen G., Mazzaferro S., Costantini S., Ballanti P., Carrieri M.P., Giordano R., Smacchi A., Sardella D., Bonucci E., Taggi F. Bone aluminum content in predialysis chronic renal failure and its relation with secondary hyperparathyroidism and 1,25 (OH)2D3 treatment. Miner Electrolyte Metab 1989; 15 (5): 295–302.

Coen G., Mazzaferro S., Manni M., Napoletano I., Fondi G., Sardella D., Perruzza I., Pasquali M., Taggi F. Treatment with small doses of 1,25-dihydroxyvitamin D in predialysis chronic renal failure may lower the rate of decline of renal function. Ital J Miner Electrolyte Metab 1994; 8 (3): 117–121.

Coggins C.H., Dwyer J.T., Greene T., Petot P., Snetselaar L.G., Van Lente F., Striker G.E., Sandberg A.M., Hirschman G.H., Anderson A., Edington B., Norwood E. Serum lipid changes associated with modified protein diets: Results from the feasibility phase of the modification of diet in renal disease study. Am J Kidney Dis 1994; 23 (4): 514–523.

Cohen M.E., Cohen G.F., Ahad V., Kaye M. Renal osteodystrophy in patients on chronic haemodialysis. A radiological study. Clin Radiol 1970; 21 (2): 124–134.

Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical. Stat Med 1989; 8 (4): 441–454.

Coles G.A., Gokal R., Ogg G., Jani F., O'Donoghue D.T., Cancarinu G.C., Maiorca R., Tranaeus A., Faict D., De Vos C. A randomized controlled trial of a bicarbonate- and a bicarbonate/lactate-containing dialysis solution in CAPD. Perit Dial Int 1997; 17 (1): 48–51.

Combe C., Deforges-Lasseur C., Caix J., Pommereau A., Marot D., Aparicio M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (5): 412–418.

Combe C., Morel D., de Precigout V., Blanchetier V., Bouchet J.L., Potaux L., Fournier A., Aparicio M. Long-term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphorus low-protein diet supplemented with calcium (without changes in plasma calcitriol). Nephron 1995; 70 (3): 287–295.

Conceicao S.C., Weightman D., Smith P.A., Luno J., Ward M.K., Kerr D.N. Serum ionised calcium concentration:

measurement versus calculation. Br Med J 1978 Apr 29; 1 (6120): 1103–1105.

Conger J.D., Hammond W.S., Alfrey A.C., Contiguglia S.R., Stanford R.E., Huffer W.E. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. Ann Intern Med 1975; 83 (3): 330–336.

Cook T.D., Campbell D.T. Quasi-Experimentation design & analysis issues for field settings. Boston, MA, Houghton Mifflin Company, 1979. Quasi-experiments: nonequivalent control group designs. pp 95–146.

Copley J.B., Hui S.L., Leapman S., Slemenda C.W., Johnston C.C. Jr. Longitudinal study of bone mass in end-stage renal disease patients: effects of parathyroidectomy for renal osteodystrophy. J Bone Miner Res 1993; 8 (4): 415–422.

Coronel F., Lozano C., Herrero J.A., Horcajo P., Marron B., Barrientos A. A prospective longitudinal study of bone densitometry in patients starting peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1997; 17 (1): 80–82.

Costantini S., Giordano R., Vernillo I., Piccioni A., Zapponi G.A. Predictive value of serum aluminium levels for bone accumulation in haemodialyzed patients. Ann Ist Super Sanita 1989; 25 (3): 457–461.

Couttenye M.M., D'haese P.C., Deng J.T., Van Hoof V.O., Verpooten G.A., De Broe M.E. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (10): 2144–2150.

Couttenye M.M., D'haese P.C., Van Hoof V.O., Lemoniatou E., Goodman W., Verpooten G.A., De Broe M.E. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: A good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (6): 1065–1072.

Coyne T., Olson M., Bradham K., Garcon M., Gregory P., Scherch L. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Diet Assoc 1995; 95 (11): 1301–1306.

Langman C. (Children's Memorial Hospital, Chicago, IL). Personal communication. December 22, 2000.

Cueto-Manzano A.M., Konel S., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer B., Gokal R., Hutchison A.J. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. Am J Kidney Dis 2000; 35 (2): 227–236.

Cueto-Manzano A.M., Konel S., Hutchison A.J., Crowley V., France M.W., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer B., Gokal R. Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. Kidney Int 1999; 55 (5): 2021–2029.

Cummings K.M., Becker M.H., Kirscht J.P., Levin N.W. Psychosocial factors affecting adherence to medical regiments in a group of hemodialysis patients. Med Care 1982; 20 (6): 567–580.

Cundy T., Bartlett M., Bishop M., Earnshaw M., Smith R., Kanis J.A. Plasma hydroxyproline in uremia: Relationships with histologic and biological indices of bone turnover. Metab Bone Dis Relat Res 1983; 4 (5): 297–303.

Cundy T., Hand D.J., Oliver D.O., Woods C.G., Wright F.W., Kanis J.A. Who gets renal bone disease before beginning dialysis? Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290 (6464): 271–275.

Cushner H.M., Copley J.B., Lindberg J.S., Foulks C.J. Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF [published erratum appears in Kidney Int 1988; 33 (5): 1047]. Kidney Int 1988; 33 (1): 95–99.

D'Alessandro A.M., Melzer J.S., Pirsch J.D., Sollinger H.-W., Kalayoglu M., Vernon W.B., Belzer F.O., Starling J.R. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantati-on: Operative indications. Surgery 1989; 106 (6): 1049–1056.

D'Alessandro A.M., Melzer J.S., Pirsch J.D., Sollinger H.W., Kalayoglu M., Vernon W.B., Belzer F.O., Starling J.R. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. Surgery 1989; 106 (6): 1049–55; discussion 1055–.

D'Amico G., Gentile M.G., Fellin G., Manna G., Cofano F. Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: A prospective randomized trial. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (11): 1590–1594.

D'Haese P.C., Clement J.P., Elseviers M.M., Lamberts L.V., Van de Vyver F.L., Visser W.J., De Broe M.E. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: A multicentre study. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (1): 45–53.

D'Haese P.C., Couttenye M.M., Goodman W.G., Lemoniatou E, Digenis P., Sotornik I., Fagalde A., Barsoum R.S., Lamberts L.V., De Broe M.E. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (10): 1874–1884.

Dahl E., Nordal K.P., Aksnes L., Halse J. Bone remodeling in predialysis chronic renal failure: How does the choice of index for mineralizing surface influence the interpretation? J Bone Miner Res 1989; 4 (6): 845–852.

Dahl E., Nordal K.P., Attramadal A., Halse J., Flatmark A. Renal osteodystrophy in predialysis patients without stainable bone aluminium. A cross-sectional bone-histomorphometric study. Acta Med Scand 1988; 224 (2): 157–164.

Dahl E., Nordal K.P., Attramadal A., Halse J., Flatmark A. Renal osteodystrophy in predialysis patients without stainable bone aluminum. A cross-sectional bone-histomorphometric study. Acta Med Scand 1988; 224 (2): 157–164.

Dahl E., Nordal K.P., Halse J., Flatmark A. Pretransplant parathyroidectomy in renal failure: Effects on bone histology and aluminum deposits during dialysis and after kidney transplantation. Scand J Urol Nephrol 1992; 26 (3): 283–288.

Dalal S., Yu A.W., Gupta D.K., Kar P.M., Ing T.S., Daugirdas J.T. L-lactate high-efficiency hemodialysis: Hemodynamics, blood gas changes, potassium/phosphorus, and symptoms. Kidney Int 1990; 38 (5): 896–903.

Dalal S.P., Ajam M., Gupta D.K., Gupta R., Nawab Z., Manahan F.J., Ing T.S., Daugirdas J.T. L-lactate for high-efficiency hemodialysis: Feasibility studies and a randomized comparison with acetate and bicarbonate. Int J Artif Organs 1989; 12 (10): 611–617.

Dalen N., Alvestrand A. Bone mineral content in chronic renal failure and after renal transplantation. Clin Nephrol 1973; 1 (6): 338–346.

Davenport A., Goel S., Mackenzie J.C. Treatment of hypercalcaemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. Scand J Urol Nephrol 1993; 27 (4): 447–451.

Davidson J.K., Tsakiris D., Briggs J.D., Junor B.J. Osteonecrosis and fractures following renal transplantation. Clin Radiol 1985; 36 (1): 27–35.

Davidson R.A. Source of funding and outcome of clinical trials. J Gen Intern Med 1986; 1 (3): 155–158.

Davison A.M., Peacock M., Walker G.S., Marshall D.H., McLaughlin M.S., Robinson P.J. Phosphate and 1alpha-hydroxyvitamin D3 therapy in haemodialysis patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7 Suppl: 91s–99s.

Dawborn J.K., Brown D.J., Douglas M.C., Eddey H.H., Heale W.F., Thomas D.P., Xipell J.M. Parathyroidectomy in chronic renal failure. Nephron 1983; 33 (2): 100–105.

De Francisco A.M., Cassidy M.J., Owen J.P., Ellis H.A., Farndon J.R., Ward M.K., Kerr D.N. Ectopic calcification. The role of parathyroid hormone. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1985; 21: 888–894.

de Francisco A.M., Ellis H.A., Owen J.P., Cassidy M.J., Farndon J.R., Ward M.K., Kerr D.N. Parathyroidectomy in chronic renal failure. Q J M 1985; 55 (218): 289–315.

de Francisco A.M., Riancho J.A., Amado J.A., del Arco C., Macias J.G., Cotorruelo J.G., Arias M. Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin D metabolism after kidney transplantation. Transplant Proc 1987; 19 (5): 3721–3723.

de Graaf P., Pauwels E.K., Vos P.H., Schicht I.M., te Velde J., de Graeff J. Observations on computerized quantitative bone scintigraphy in renal osteodystrophy. Eur J Nucl Med 1984; 9 (9): 419–425.

de Graaf P., te Velde J., Pauwels E.K., Schicht I.M., Kleiverda K., de Graeff J. Increased bone radiotracer uptake in renal osteodystrophy. Clinical evidence of hyperparathyroidism as the major cause. Eur J Nucl Med 1982; 7 (4): 152–154.

De Graaf P., Van Hooff J.P., Boekhout M., Achterberg J., Pauwels E.K., Kalff M.W. Hyperparathyroidism and avascular necrosis of bone after kidney transplantation. A retrospective study of 170 transplant recipients. Neth J Med 1982; 25 (7): 230–236.

De Vecchi A., Rivolta E., Tarantino A., Egidi F., Berardinelli L., Vegeto A., Ponticelli C. Controlled trial of two different methylprednisolone doses in cadaveric renal transplantation. Nephron 1985; 41 (3): 262–266.

de Vernejoul M.C., Marchais S., London G., Bielakoff J., Chappuis P., Morieux C., Llach F. Deferoxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminum accumulation. Am J Kidney Dis 1989; 14 (2): 124–130.

de Vernejoul M.C., Marchais S., London G., Morieux C., Bielakoff J., Miravet L. Increased bone aluminum deposition after subtotal parathyroidectomy in dialyzed patients. Kidney Int 1985; 27 (5): 785–791.

Deicher R., Exner M., Cohen G., Haag-Weber M., Horl W.H. Neutrophil beta (2)-microglobulin and lactoferrin content in renal failure patients. Am J Kidney Dis 2000; 35 (6): 1117–1126.

Delling G., Luhmann H., Bulla M., Fuchs C., Henning H.V., Jansen J.L., Kohnle W., Schulz W. The action of 1,25 (OH)2D3 on turnover kinetic, remodelling surfaces and structure of trabecular bone in chronic renal failure. Contrib Nephrol 1980; 18: 105–121.

Delmez J.A., Fallon M.D., Harter H.R., Hruska K.A., Slatopolsky E., Teitelbaum S.L. Does strict phosphorus control precipitate renal osteomalacia? J Clin Endocrinol Metab 1986; 62 (4): 747–752.

Delmez J.A., Kelber J., Norword K.Y., Giles K.S., Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. Kidney Int 1996; 49 (1): 163–167.

Delmonico F.L., Wang C.A., Rubin N.T., Fang L.S., Herrin J.T., Cosimi A.B. Parathyroid surgery in patients with renal failure. Ann Surg 1984; 200 (5): 644–647.

Demeure M.J., Ugee D.C., Wilkes W., Duh Q.Y., Clark O.H. Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. Am J Surg 1990; 160 (4): 337–340.

Denney J.D., Sherrard D.J., Nelp W.B., Chesnut C.H. 3d, Baylink D.J. Total body calcium and long-term calcium balance in chronic renal disease. J Lab Clin Med 1973; 82 (2): 226–240.

DeVeber G.A., Oreopoulos D.G., Rabinovich S., Lloyd G.J., Meema H.E., Beattie B.L., Levy D., Husdan H., Rapoport A. Changing pattern of renal osteodystrophy with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1970; 16: 479–485.

DeVita M.V., Rasenas L.L., Bansal M., Gleim G.W., Zabetakis P.M., Gardenswartz M.H., Michelis M.F. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71 (5): 284–290.

Diethelm A.G., Adams P.L., Murad T.M., Daniel W.W., Whelchel J.D., Rutsky E.A., Rostand S.G. Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by total parathyroidectomy and parathyroid autograft. Ann Surg 1981; 193 (6): 777–793.

DiRaimondo C.R., Pollak V.E. Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis: A comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. Am J Kidney Dis 1989; 13 (5): 390–395.

Djukanovic L., Pejanovic S., Dragojlovic Z., Stosovic M. Treatment of secondary hyperparathyroidism with intermittent oral high doses of 1-alpha-OHD3 plus pharmacological dose of 24,25 (OH)2D3. Ren Fail 1994; 16 (6): 715–723.

Donckier V., Decoster-Gervy C., Kinnaert P. Long-term results after surgical treatment of renal hyperparathyroidism when fewer than four glands are identified at operation. J Am Coll Surg 1997; 184 (1): 70–74.

Douthat W.G., Acuna Aguerre G., Fernandez Martin J.L., Mouzo R., Cannata Andia J.B. Treatment of aluminium intoxication: A new scheme for desferrioxamine administration. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (10): 1431–1434.

Douthat W.G., Aguerre G.A., Martin J.L.F., Mouzo R., Cannata Andia J.B. Treatment of aluminium intoxication: A new scheme for desferrioxamine administration. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (10): 1431–1434.

Coburn J. (UCLA, Dept. of Nephrology, Los Angeles, CA). Personal communication. January 31, 2001.

Drueke T., Fauchet M., Fleury J., Lesourd P., Toure Y., Le Pailleur C., de Vernejoul P., Crosnier J. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. Lancet 1980 Jan 19; 1 (8160): 112–114.

Drusano G.L., Standiford H.C., Bustamante C.J. et al. Safety and tolerability of multiple doses of imipenem/cilastatin. Clin Pharmacol Ther 1985; 37 (5): 539–543.

Dubost C., Kracht M., Assens P., Sarfati E., Zingraff J., Drueke T. Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. World J Surg 1986; 10 (4): 654–660.

Duffy P., Picker R.H., Duffield S., Reeve T., Hewlett S. Parathyroid sonography: A useful aid to preoperative localization. J Clin Ultrasound 1980; 8 (2): 113–116.

Dullaart R.P., Beusekamp B.J., Meijer S., van Doormaal J.J., Sluiter W.J. Long-term effects of protein-restricted diet

on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. Diabetes Care 1993; 16 (2): 483–492.

Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U., Henriet M.T., Bresson C., Regnard J., Saint-Hillier Y. Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. Transplantation 1995 Jun 27; 59 (12): 1690–1694.

Dunstan C.R., Hills E., Norman A.W. et al. Treatment of hemodialysis bone disease with 24,25- (OH)D and 1,25-(OH)D alone or in combination. Miner Electrolyte Metab 1985; 11 (6): 358–368.

Duursma S.A., Visser W.J., Mees E.J., Njio L. Serum calcium, phosphate and alkaline phosphatase and morphometric bone examinations in 30 patients with renal insufficiency. Calcif Tissue Res 1974; 16 (2): 129–138.

Duursma S.A., Visser W.J., Njio L. A quantitative histological study of bone in 30 patients with renal insufficiency. Calcif Tissue Res 1972; 9 (3): 216–225.

Duursma S.A., Visser W.J., Raymakers J.A., Hart W. A comparative study of radiological and morphometric determinations of bone density in patients with renal osteodystrophy. Folia Med Neerl 1972; 15 (6): 267–270.

Eastwood J.B. Quantitative bone histology in 38 patients with advanced renal failure. J Clin Pathol 1982; 35 (2): 125–134.

Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study [published erratum appears in J Am Soc Nephrol 1997; 8 (3): 493]. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (12): 2616–2626.

Ei I., Maruyama H., Gejyo F., Okada M., Aoyagi R., Sato T., Ohara K., Tanizawa T., Takahashi H.E., Arakawa M. Histomorphometric analysis of aplastic bone disease in chronic renal failure at initiation of haemodialysis: Relation to aluminum and parathormone. Nephrology 1998; 4 (3): 129–136.

Eke F.U., Winterborn M.H., Robertson P.W. Detection of early renal osteodystrophy. Child Nephrol Urol 1988–89; 9 (1–2): 33–37.

el-Reshaid K., el-Reshaid W., Sugathan T., al-Mohannadi S., Sivanandan R. Comparison of the efficacy of two injectable forms of vitamin D3 and oral one-alpha in treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis. Am J Nephrol 1997; 17 (6): 505–510.

Ellis H.A., Peart K.M. Azotaemic renal osteodystrophy: A quantitative study on iliac bone. J Clin Pathol 1973; 26 (2): 83–101.

Elmstedt E. Avascular bone necrosis in the renal transplant patient: A discriminant analysis of 144 cases. Clin Orthop 1981 Jul-Aug; (158): 149–157.

Elmstedt E. Incidence of skeletal complications in renal graft recipients. Effect of changes in pharmacotherapy. Acta Orthop Scand 1982; 53 (6): 853–856.

Elvin A. Therapy evaluation and diagnostic accuracy in neuroendocrine tumours: Assessment of radiological methods. Acta Radiol Suppl 1993; 390: 1–25.

Emiliani G., Riegler P., Corradini R., Huber W., Fusaroli M. Calcium-phosphorus metabolism after successful kidney transplantation: comparison between patients treated with conventional immunosuppressive therapy and cyclosporin A. Dev Toxicol Environ Sci 1986; 14: 157–162.

Emmett M., Sirmon M.D., Kirkpatrick W.G., Nolan C.R., Schmitt G.W., Cleveland M.B. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1991; 17 (5): 544–550.

Escobedo E.M., Hunter J.C., Zink-Brody G.C., Andress D.L. Magnetic resonance imaging of dialysis-related amyloidosis of the shoulder and hip. Skeletal Radiol 1996; 25 (1): 41–48.

Esselstyn C.B. Jr., Popowniak K.L. Parathyroid surgery in the treatment of renal osteodystrophy and tertiary hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 1971; 51 (5): 1211–1217.

Abbott Laboratories. Essentials in osteo dynamics manual [website]. Abbott Park, IL, Abbott Laboratories, 2000. [cited February 28, 2000]. [62p]

Eu commission approves Visudyne for the treatment of wet amd in the European Union [press release online]. Atlanta, GA, QLT Inc, July 28, 2000 [cited August 1, 2000] [7]. Available: http: //www.qltinc.com.

Evans R.A., Flynn J., Dunstan C.R., George C.R. Quantitative bone histology in end-stage renal failure. Prog Biochem Pharmacol 1980; 17: 236–241.

Evans R.A., Flynn J., Dunstan C.R., George C.R., McDonnell G.D. Bone metabolism in chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1982; 7 (4): 207–218.

Fabretti F., Calabrese V., Fornasari V., Poletti I. Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. J Laryngol Otol 1991; 105 (7): 562–567.

Fajtova V.T., Sayegh M.H., Hickey N., Aliabadi P., Lazarus J.M., LeBoff M.S. Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. Calcif Tissue Int 1995; 57 (5): 329–335.

Falbo S.E., Sundaram M., Ballal S., Domoto D., Martin K. Clinical significance of erosive azotemic osteodystrophy: A prospective masked study. Skeletal Radiol 1999; 28 (2): 86–89.

Fan S.L., Almond M.K., Ball E., Evans K., Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. Kidney Int 2000; 57 (2): 684–690.

Farrington K., Varghese Z., Baillod R.A., Fernando O.N., Moorhead J.F. Hypophosphataemia after parathyroidectomy in chronic renal failure. Br Med J (Clin Res Ed) 1982 Mar 20; 284 (6319): 856–858.

Fassier F., St-Pierre M., Robitaille P. Renal osteodystrophy in children: correlation between aetiology of the renal disease and the frequency of bone and articular lesions. Int Orthop 1993; 17 (4): 269–271.

Faugere M.C., Arnala I.O., Ritz E., Malluche H.H. Loss of bone resulting from accumulation of aluminum in bone of patients undergoing dialysis. J Lab Clin Med 1986; 107 (6): 481–487.

Felsenfeld A.J., Gutman R.A., Drezner M., Llach F. Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: Effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. Miner Electrolyte Metab 1986; 12 (5–6): 333–341.

Felsenfeld A.J., Gutman R.A., Llach F., Harrelson J.M., Wells S.A. Postparathyroidectomy hypocalcemia as an accurate indicator of preparathyroidectomy bone histology in the uremic patient. Miner Electrolyte Metab 1984; 10 (3): 166–172.

Felsenfeld A.J., Harrelson J.M., Gutman R.A. A quantitative histomorphometric comparison of 40 micron thick Paragon

sections with 5 micron thick Goldner sections in the study of undecalcified bone. Calcif Tissue Int 1982; 34 (3): 232–238.

Feriani M., Dissegna D., La Greca G., Passlick-Deetjen J. Short-term clinical study with bicarbonate-containing peritoneal dialysis solution. Perit Dial Int 1993; 13 (4): 296–301.

Feriani M., Kirchgessner J., La Greca G., Passlick-Deetjen J., Becker H., Bohler J., Brown C.B., Buoncristiani U., Di Paolo N., Gahl G.M., Gotloib L., Hylander B., Lameire N., Montenegro J., Pedersen F.B. et al. Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. Kidney Int 1998; 54 (5): 1731–1738.

Fernandez E., Fibla J., Betriu A., Piulats J.M., Almirall J., Montoliu J. 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.

Fernandez-Reyes M.J., Auxiliadora Najo M., Robles P., Selgas R., Oliver J., Del Peso G., Garcia G., Jimenez C., Garcia-Gallego F. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (11): 2090–2095.

Ferraris J.R., Pasqualini T., Legal S., Sorroche P., Galich A.M., Pennisi P., Domene H., Jasper H. Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. The Deflazacort Study Group. Pediatr Nephrol 2000; 14 (7): 682–688.

Finch T., Jacobs J.K. Indications for parathyroidectomy in patients with chronic renal failure. Am Surg 1974; 40 (1): 40–44.

Fischer E.R., Harris D.C. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 1993; 40 (4): 216–220.

Fletcher S., Jones R.G., Rayner H.C., Harnden P., Hordon L.D., Aaron J.E., Oldroyd B., Brownjohn A.M., Turney J.H., Smith M.A. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: Use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. Nephron 1997; 75 (4): 412–419.

Fletcher S., Kanagasundaram N.S., Rayner H.C., Irving H.C., Fowler R.C., Brownjohn A.M., Turney J.H., Will E.J., Davison A.M. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (12): 3111–3117.

Floege J. Beta-2-microglobulin derived amyloid and acquired cystic kidney disease, in Johnson R.J., Feehally J. (eds): Principles of Nephrology. London, UK, Mosby International, 2000, pp 73.1–73.8.

Floege J. Diagnostic approaches to AB-amyloidosis. Blood Purif 1991; 9 (2): 63–69.

Floege J., Burchert W., Brandis A., Gielow P., Nonnast-Daniel B., Spindler E., Hundeshagen H., Shaldon S., Koch K.M. Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with 131I-beta 2-microglobulin. Kidney Int 1990; 38 (6): 1169–1176.

Floege J., Granolleras C., Merscher S., Eisenbach G.M., Deschodt G., Colton C.K., Shaldon S., Koch K.M. Is the rise in plasma beta-2-microglobulin seen during hemodialysis meaningful? Nephron 1989; 51 (1): 6–12.

Floege J., Schaeffer J., Koch K.M. Diagnosis of beta-2-microglobulin associated amyloidosis by scintigraphy. Top Rev Rheum Disord 1994; 61 (9 Suppl): 39S–42S.

Fontaine M.A., Albert A., Dubois B., Saint-Remy A., Rorive G. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2000; 54 (3): 218–226.

Foret M., Renversez J.C., Meftahi H., Kuentz F., Milongo R., Hachache T., Vallin J., Dechelette E., Cordonnier D. How far can plasmatic levels of beta-2-microglobulin in hemodialysis be relied upon? Contrib Nephrol 1988; 62: 54–59.

Forget D., Caranhac G., Quillot M.J., Besnier M.O. Compliance with very low protein diet and ketoanalogues in chronic renal failure. The French Multicentric Trial IRCCA. Contrib Nephrol 1990; 81: 79–86.

Forman M.B., Virmani R., Robertson R.M., Stone W.J. Mitral anular calcification in chronic renal failure. Chest 1984; 85 (3): 367–371.

Fournier A., Fohrer P., Leflon P., Moriniere P., Tolani M., Lambrey G., Demontis R., Sebert J.L., Van Devyver F., Debroe M. The desferrioxamine test predicts bone aluminium burden induced by A1(OH)3 in uraemic patients but not mild histological osteomalacia. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1985; 21: 371–376.

Franck H., Keck E., Issa S., Kruskemper H.L., von Lilienfeld-Toal H. Serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin in chronic renal failure. Exp Clin Endocrinol 1988; 91 (2): 202–206.

Franke S., Lehmann G., Abendroth K., Hein G., Stein G. PICP as bone formation and NTx as bone resorption marker in patients with chronic renal failure. Eur J Med Res 1998; 3 (1–2): 81–88.

Franklin S.S., Gordon A., Kleeman C.R., Maxwell M.H. Use of a balanced low-protein diet in chronic renal failure. JAMA 1967; 202 (6): 477–484.

Frazao J.M., Elangovan L., Maung H.M., Chesney R.W., Acchiardo S.R., Bower J.D., Kelley B.J., Rodriguez H.J., Norris K.C., Robertson J.A., Levine B.S., Goodman W.G., Gentile D., Mazess R.B., Kyllo D.M., Douglass L.L., Bishop C.W., Coburn J.W. Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D (2)) therapy for secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2000; 36 (3): 550–561.

Freaney R., McKenna M.J., Casey O., Towers R.P., Muldowney F.P. Prospective application of a diagnostic index for metabolic bone disease. Ir Med J 1986; 79 (4): 96–99.

Friberg O., Nurminen M., Korhonen K., Soininen E., Manttari T. Accuracy and precision of clinical estimation of leg length inequality and lumbar scoliosis: comparison of clinical and radiological measurements. Int Disabil Stud 1988; 10 (2): 49–53.

Frohling P.T., Kokot F., Schmicker R., Kaschube I., Lindenau K., Vetter K. Influence of keto acids on serum parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Clin Nephrol 1983; 20 (4): 212–215.

Frohling P.T., Kokot F., Vetter K., Hohmann W.D., Werner G., Grossmann I., Schmicker R., Lindenau K. Treatment of renal osteodystrophy in advanced renal failure during predialysis time. Contrib Nephrol 1984; 37: 62–65.

Frohling P.T., Schmicker R., Kokot F., Vetter K., Kaschube J., Gotz K.H., Jacopian M., Lindenau K. Influence of phosphate restriction, keto-acids and vitamin D on the progression of chronic renal failure. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1985; 21: 561–566.

Frohling P.T., Schmicker R., Vetter K., Kaschube I., Gotz K.H., Jacopian M., Klinkman H. Conservative treatment with ketoacid and amino acid supplemented low-protein diets in chronic renal failure. Am J Clin Nutr 1980; 33 (7): 1667–1672.

Fujimoto Y., Obara T., Ito Y., Kodama T., Nishi T. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: Reevaluation of indications for parathyroidectomy. Endocrinol Jpn 1985; 32 (6): 863–874.

Fujisaki T., Hida M., Hiraga S., Osamura R.Y. Cellular proliferation and secretion in secondary hyperparathyroidism during renal failure. Nephron 1997; 77 (1): 68–75.

Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y. 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; 92 (3): 1436–1443.

Fuss M., De Backer M., Brauman J., Nijs-Dewolf N., Manderlier T., Brauman H., Corvilain J. Parathyroid hormone plasma level in untreated chronic renal failure and in hemodialyzed patients. Nephron 1976; 17 (2): 144–154.

Gabay C., Ruedin P., Slosman D., Bonjour J.P., Leski M., Rizzoli R. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. Am J Nephrol 1993; 13 (2): 115–123.

Gadallah M.F., Arora N., Torres C., Ramdeen G., Schaeffer-Pautz A., Moles K. Pulse oral versus pulse intraperitoneal calcitriol: A comparison of efficacy in the treatment of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial 2000; 16: 303–307.

Gagne E.R., Urena P., Leite-Silva S., Zingraff J., Chevalier A., Sarfati E., Dubost C., Drueke T.B. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1992; 3 (4): 1008–1017.

Gallieni M., Brancaccio D., Padovese P., Rolla D., Bedani P., Colantonio G., Bronzieri C., Bagni B., Tarolo G. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. Kidney Int 1992; 42 (5): 1191–1198.

Gao H., Lew S.Q., Bosch J.P. Moderate metabolic acidosis and its effects on serum parameters in hemodialysis patients. Nephron 2000; 86 (2): 135–138.

Gasparri G., Camandona M., Jeantet A., Nano M., Desimone M., Bronda M., Deipoli M. Results after 223 parathyroidectomies for secondary hyperparathyroidism. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 32–34.

Gaucher A., Kessler M., Netter P., Azoulay E., Pere P., Mur J.M. Dialysis arthropathy: the effect of age [letter]. J Rheumatol 1988; 15 (12): 1880–1881. [letter]

Gaylin D.S., Held P.J., Port F.K., Hunsicker L.G., Wolfe R.A., Kahan B.D., Jones C.A., Agodoa L.Y. The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. JAMA 1993; 269 (5): 603–608.

Geis W.P., Popovtzer M.M., Corman J.L., Halgrimson C.G., Groth C.G., Starzi T.E. The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation. Surg Gynecol Obstet 1973; 137 (6): 997–1010.

Gejyo F., Homma N., Maruyama H., Arakawa M. Beta 2-microglobulin-related amyloidosis in patients receiving chronic hemodialysis. Contrib Nephrol 1988; 68: 263–269.

Gejyo F., Homma N., Saito H., Arakawa M. Carpal tunnel syndrome and beta-2 microglobulin amyloidosis: Histological and biochemical aspects, in Gejyo F., Brancaccio D., Bardin T., (eds): Dialysis Amyloidosis. Milan, Italy, Wichtig Editore, 1989, pp 35–56.

Gejyo F., Homma N., Suzuki Y., Arakawa M. Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis [letter]. N Engl J Med 1986; 314 (9): 585–586. [letter]

Gentile M.G., Manna G.M., Ferrario L., D'Amico G. Preliminary experience on dietary management of chronic renal failure. Contrib Nephrol 1986; 53: 102–108.

Genuth S.M., Sherwood L.M., Vertes V., Leonards J.R. Plasma parathormone, calcium and phosphorus in patients with renal osteodystrophy undergoing chronic hemodialysis. J Clin Endocrinol Metab 1970; 30 (1): 15–23.

Gerakis A., Hutchison A.J., Apostolou T., Freemont A.J., Billis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (12): 2430–2438.

Ghazali A., Fardellone P., Pruna A., Atik A., Achard J.M., Oprisiu R., Brazier M., Remond A., Moriniere P., Garabedian M., Eastwood J., Fournier A. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? Kidney Int 1999; 55 (6): 2169–2177.

Ghods A.J., Arghani H., Ghadiri G. Serum erythropoietin levels after renal transplantation with various graft outcomes. Transplant Proc 1995; 27 (5): 2577–2578.

Giangrande A., Cant A., Solbiati L., Ravetto C. Ultrasonically guided fine-needle alcohol injection as an adjunct to medical treatment in second hyperparathyroidism. Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1984; 21: 895–901.

Giangrande A., Castiglioni A., Solbiati L., Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (5): 412–421.

Giovannetti S. The compliance with supplemented diet by chronic uremics and their nutritional status. Infusionsther Klin Ernahr 1987; 14 (Suppl 5): 4–7.

Goggin M.J., Black D.A., Wells C.P., Collins R.E., Coakley A.J., Nunan T.O., Wolfe J.H., Gaunt J.I., Croft D.N., Young A.E. Thallium-201 and technetium-99m subtraction scanning of the parathyroid glands in patients with hyperparathyroidism due to renal osteodystrophy. Contrib Nephrol 1987; 56: 196–199.

Gldsmith D.J., Covic A., Sambrook P.A., Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. Nephron 1997; 77 (1): 37–43.

Goldstein D.A., Malluche H.H., Massry S.G. Long-term effects of 1,25 (OH)2D3 on clinical and biochemical derangements of divalent ions in dialysis patients. Contrib Nephrol 1980; 18: 42–54.

Goldstein S., Winston E., Chung T.J. et al. Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. Am J Med 1985; 78 (1): 82–86.

Gonzalez T., Cruz A., Balsa A., Jimenez C., Selgas R., Miguel J.L., Gijon J. Erosive azotemic osteoarthropathy of the hands in chronic ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Clin Exp Rheumatol 1997; 15 (4): 367–371.

Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary artery calcification in young adults with end state renanl disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342 (20): 1478–1483.

Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T.R., Chon Y., Gales B., Segre G.V., Salusky I.B. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. Kidney Int 1994; 46 (4): 1160–1166.

Gosling P., Robinson B.H., Sammons H.G. Changes in protein-bound calcium in the serum of haemodialysis patients. Clin Sci Mol Med Suppl 1975; 48 (6): 521–528.

Graf H., Kovarik J., Stummvoll H.K., Wolf A., Pinggera W.F. Renal phosphate wasting after successful kidney transplantation: 1-alpha vitamin D therapy in patients with normal parathyroid gland activity. Nephron 1981; 28 (6): 285–288.

Greene S.V., Falciglia G., Rademacher R. Relationship between serum phosphorus levels and various outcome measures in adult hemodialysis patients. J Ren Nutr 1998; 8 (2): 77–82.

Grekas D.M., Ellis H.A., Ward M.K., Martin A.M., Parkinson I., Kerr D.N. Bone disease in long-term hemodialysis patients with low dialysate aluminium. Uremia Invest 1984; 8 (1): 9–15.

Gretz N., Meisinger E., Strauch M. Influence of diet and underlying renal disease on the rate of progression of chronic renal failure. Infusionsther Klin Ernahr 1987; 14 (Suppl 5): 21–25.

Grotz W., Mundinger A., Gugel B., Exner V., Reichelt A., Schollmeyer P. Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. Transplant Proc 1994; 26 (5): 2652–2653.

Grotz W., Rump J.A., Niessen A., Schmidt-Gayk H., Schollmeyer P. Treatment of bone pain after kidney transplantation. Transplant Proc 1998; 30 (5): 2114–2116.

Grotz W.H., Mundinger F.A., Gugel B., Exner V., Kirste G., Schollmeyer P.J. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy x-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. Transplantation 1994; 58 (8): 912–915.

Grotz W.H., Mundinger F.A., Rasenack J., Speidel L., Olschewski M., Exner V.M., Schollmeyer P.J. Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (11): 2096–2100.

Grotz W.H., Rump L.C., Niessen A., Schmidt-Gayk H., Reichelt A., Kirste G., Olschewski M., Schollmeyer P.J. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. Transplantation 1998; 66 (8): 1004–1008.

Growth failure in children with renal diseases. A clinical trial in pediatric nephrology: Growth Failure in Renal Diseases (GFRD) Study. J Pediatr 1990; 116 (2): S1–S62.

Gurudev K.C., Pathak V., Prabhakar K.S., Bhaskar S., Prakash K.C., Prabhakaran, Mani M.K. Short term study on relative merits of acetate and bicarbonate dialysis. J Assoc Physicians India 1991; 39 (12): 921–924.

Gyarmati J., Locsey L., Gyarmati J.Jr., Barnak G., Kakuk G., Vargha G. The value of roentgenological and serological investigations in the detection of bone alterations caused by chronic renal insufficiency. Radiol Diagn (Berl) 1979; 20 (5): 738–478.

Haajanen J., Saarinen O., Kuhlback B. et al. Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. Scand J Urol Nephrol 1985; 19 (3): 221–226.

Haajanen J., Saarinen O., Laasonen L., Kuhlback B., Edgren J., Slatis P. Steroid treatment and aseptic necrosis of the femoral head in renal transplant recipients. Transplant Proc 1984; 16 (5): 1316–1319.

Hakim R.M., Lazarus J.M. Biochemical parameters in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1988; 11 (3): 238–247.

Hakim R.M., Pontzer M.A., Tilton D., Lazarus J.M., Gottlieb M.N. Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. Kidney Int 1985; 28 (3): 535–540.

Hakim R.M., Wingard R.L., Husni L., Parker R.A., Parker T.F. 3rd. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (3): 472–478.

Hamdy N.A., Boletis J., Charlesworth D., Kanis J.A., Brown C.B. Low calcium dialysate increases the tolerance to vitamin D in peritoneal dialysis. Contrib Nephrol 1991; 89: 190–198.

Hamdy N.A., Kanis J.A., Beneton M.N., Brown C.B., Juttmann J.R., Jordans J.G., Josse S., Meyrier A., Lins R.L., Fairey I.T. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. BMJ 1995; 310 (6976): 358–363.

Hamdy N.A., Risteli J., Risteli L., Harris S., Beneton M.N., Brown C.B., Kanis J.A. Serum type I procollagen peptide: A non-invasive index of bone formation in patients on haemodialysis? Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (5): 511–516.

Hampl H., Steinmuller T., Frohling P., Naoum C., Leder K., Stabell U., Schnoy N., Jehle P.M. Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure. Miner Electrolyte Metab 1999; 25 (3): 161–170.

Hampl H., Steinmuller T., Stabell U., Klingenberg H.J., Schnoy N., Neuhaus P. Recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with long-term hemodialysis. Miner Electrolyte Metab 1991; 17 (4): 256–260.

Cooper H., Hedges L.V. (eds): The Handbook of Research Synthesis. New York, NY, Russell Sage Foundation, 1994. 573 p.

Hargrove G.M., Pasieka J.L., Hanley D.A., Murphy M.B. Short- and long-term outcome of total parathyroidectomy with immediate autografting versus subtotal parathyroidectomy in patients with end- stage renal disease. Am J Nephrol 1999; 19 (5): 559–564.

Harrison J.E., McNeill K.G., Meema H.E., Oreopoulos D., Rabinovich S., Fenton S., Wilson D.R. Partial body calcium measurements on patients with renal failure. Metabolism 1977; 26 (3): 255–265.

Hart W., Duursma S.A., Visser W.J., Njio L.K. The hydroxyproline content of plasma of patients with impaired renal function. Clin Nephrol 1975; 4 (3): 104–108.

Hasselblad V., Hedges L.V. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. Psychol Bull 1995; 117 (1): 167–178.

Hauglustaine D., Waer M., Michielsen P., Goebels J., Vandeputte M. Haemodialysis membranes, serum beta 2-microglobulin, and dialysis amyloidosis [letter]. Lancet 1986; 1 (8491): 1211–1212.

Hayes J.F., Gross G.F., Schuman E.S. Surgical management of renal hyperparathyroidism in the dialysis patient. Am J Surg 1982; 143 (5): 569–571.

Heaf J., Tvedegaard E., Kanstrup I.L., Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: Role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. Clin Transplant 2000; 14 (5): 457–463.

Heaf J.G., Podenphant J., Andersen J.R. Bone aluminium deposition in maintenance dialysis patients treated with aluminium-free dialysate: Role of aluminium hydroxide consumption. Nephron 1986; 42 (3): 210–216.

Hecking E., Andrzejewski L., Prellwitz W., Opferkuch W., Muller D., Port F.K. A controlled study of supplementation with essential amino acids and alpha-keto acids in the conservative management of patients with chronic renal failure. Z Ernahrungswiss 1982; 21 (4): 299–311.

Hedges L.V., Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Boston, MA, Academic Press, Inc, 1985. 369 p.

Heerfordt J., Olgaard K., Madsen S., Vistisen L., Jensen H., Lookkegaard H., Brix E. Osteoscintigraphic changes in kidney-transplanted patients. Nephron 1978; 21 (2): 86–94.

Heidland A., Kult J. Long-term effects of essential amino acids supplementation in patients on regular dialysis treatment. Clin Nephrol 1975; 3 (6): 234–239.

Hellman P., Backman U., Danielson B.G., Akerstrom G., Rastad J., Wide L., Ljunghall S. Values of intact serum parathyroid hormone in different stages of renal insufficiency. Scand J Urol Nephrol 1991; 25 (3): 227–232.

Hely D., Fennell R.S. 3d., Petty W., Hudson T., Richard G.A. Osteonecrosis of the femoral head and condyle in the post transplantation courses of children and adolescents. Int J Pediatr Nephrol 1982; 3 (4): 297–303.

Hemmeloff Andersen K.E., Bengsgaard Pedersen F., Horder M. An assessment of dialysis-associated osteodystrophy in long-term peritoneal dialysis. Nephron 1982; 30 (4): 328–332.

Henderson R.G., Russell R.G., Earnshaw M.J., Ledingham J.G., Oliver D.O., Woods C.G. Loss of metacarpal and iliac bone in chronic renal failure: influence of haemodialysis, parathyroid activity, type of renal disease, physical activity and heparin consumption. Clin Sci (Colch) 1979; 56 (4): 317–324.

Henrich W.L., Woodard T.D., Meyer B.D., Chappell T.R., Rubin L.J. High sodium bicarbonate and acetate hemodialysis: double-blind crossover comparison of hemodynamic and ventilatory effects. Kidney Int 1983; 24 (2): 240–245.

Henry J.F., Denizot A., Audiffret J., France G. Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. World J Surg 1990; 14 (3): 303–306; discussion 307.

Hercz G., Pei Y., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Goodman W.G., Segre G.V., Fenton S., Sherrard D.J. Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of 'suppressed' parathyroid function. Kidney Int 1993; 44 (4): 860–866.

Hercz G., Salusky I.B., Norris K.C., Fine R.N., Coburn J.W. Aluminum removal by peritoneal dialysis: Intravenous vs. intraperitoneal deferoxamine. Kidney Int 1986; 30 (6): 944–948.

Hernandez D., Concepcion M.T., Lorenzo V., Martinez M.E., Rodriguez A., De Bonis E., Gonzalez-Posada J.M., Felsenfeld A.J., Rodriguez M., Torres A. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (5): 517–523.

Herrmann P., Ritz E., Schmidt-Gayk H., Schafer I., Geyer J., Nonnast-Daniel B., Koch K.-M., Weber U., Horl W., Haas-Worle A., Kuhn K., Bierther B., Schneider P. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A randomized prospective trial. Nephron 1994; 67 (1): 48–53.

Herselman M.G., Albertse E.C., Lombard C.J., Swanepoel C.R., Hough F.S. Supplemented low-protein diets – Are they superior in chronic renal failure? S Afr Med J 1995; 85 (5): 361–365.

Higgins R.M., Richardson A.J., Ratcliffe P.J., Woods C.G., Oliver D.O., Morris P.J. Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? Q J M 1991; 79 (288): 323–332.

Hindie E., Urena P., Jeanguillaume C., Melliere D., Berthelot J.M., Menoyo-Calonge V., Chiappini-Briffa D., Janin A., Galle P. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. Lancet 1999; 353 (9171): 2200–2204.

Hirata M., Katsumata K., Masaki T., Koike N., Endo K., Tsunemi K., Ohkawa H., Kurokawa K., Fukagawa M. 22-Oxacalcitriol ameliorates high-turnover bone and marked osteitis fibrosa in rats with slowly progressive nephritis. Kidney Int 1999; 56 (6): 2040–2047.

Hodson E.M., Evans R.A., Dunstan C.R., Hills E., Wong S.Y., Rosenberg A.R., Roy L.P. Treatment of childhood renal osteodystrophy with calcitriol or ergocalciferol. Clin Nephrol 1985; 24 (4): 192–200.

Holgado R., Haire H., Ross D., Sprague S., Pahl M., Jara A., Martin-Malo A., Rodriguez M., lmaden Y., Felsenfeld A.J. Effect of a low calcium dialysate on parathyroid hormone secretion in diabetic patients on maintenance hemodialysis. J Bone Miner Res 2000; 15 (5): 927–935.

Holman A.J., Gardner G.C., Richardson M.L., Simkin P.A. Quantitative magnetic resonance imaging predicts clinical outcome of core decompression for osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol 1995; 22 (10): 1929–1933.

Homma N., Gejyo F., Kobayashi H., Saito H., Sakai S., Suzuki M., Hirasawa Y., Arakawa M. Cystic radiolucencies of carpal bones, distal radius and ulna as a marker for dialysis-associated amyloid osteoarthropathy. Nephron 1992; 62 (1): 6–12.

Honda K., Hara M., Ogura Y., Nihei H., Mimura N. Beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients. An autopsy study of intervertebral disks and posterior longitudinal ligaments. Acta Pathol Jpn 1990; 40 (11): 820–826.

Hosking D.J., Chamberlain M.J. Calcium balance in chronic renal failure. A study using in vivo neutron activation analysis. Q J M 1973; 42 (167): 467–479.

Hosokawa S., Yoshida O. Removal of silicon, aluminum and beta 2-microglobulin in chronic haemodialysis patients. Int Urol Nephrol 1991; 23 (3): 281–284.

Howard R.J., Pfaff W.W. Parathyroidectomy in patients with chronic renal failure. Am J Surg 1998; 175 (4): 302–304.

Hulter H.N., Peterson J.C. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. Kidney Int 1985; 28 (2): 187–192.

Huraib S., Souqqiyeh M.Z., Aswad S., al-Swailem A.R. Pattern of renal osteodystrophy in haemodialysis patients in Saudi Arabia. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (7): 603–608.

Hurst N.P., van den Berg R., Disney A., Alcock M., Albertyn L., Green M., Pascoe V. 'Dialysis related arthropathy': A survey of 95 patients receiving chronic haemodialysis with special reference to beta 2 microglobulin related amyloidosis. Ann Rheum Dis 1989; 48 (5): 409–420.

Hutchison A.J., Freemont A.J., Boulton H.F., Gokal R. Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (12): 1219–1225.

Hutchison A.J., Freemont A.J., Lumb G.A., Gokal R. Renal osteodystrophy in CAPD. Adv Perit Dial 1991; 7: 237–239.

Hutchison A.J., Merchant M., Boulton H.F., Hinchcliffe R., Gokal R. Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1,25 mmol/L calcium, 0,25 mmol/L magnesium dialysis fluid. Perit Dial Int 1993; 13 (3): 219–223.

Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Boulton H.F., Adams J.E., Mawer E.B., Freemont T.J., Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney Int 1993; 44 (5): 1071–1077.

Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer E.B., Gokal R. Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic bone lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 1994; 14 (1): 19–29.

Ibels L.S., Alfrey A.C., Huffer W.E., Craswell P.W., Weil R. 3d. Calcification in end-stage kidneys. Am J Med 1981; 71 (1): 33–37.

Ibels L.S., Alfrey A.C., Huffer W.E., Weil R. 3d. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Experience in 194 transplant recipients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1978; 57 (1): 25–45.

Ihle B.U., Becker G.J., Whitworth J.A., Charlwood R.A., Kincaid-Smith P.S. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. N Engl J Med 1989 Dec 28; 321 (26): 1773–1777.

Indridason O.S., Pieper C.F., Quarles L.D. Predictors of short-term changes in serum intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patients: role of phosphorus, calcium, and gender. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (11): 3860–3866.

Indridason O.S., Quarles L.D. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. Kidney Int 2000; 57 (1): 282–292.

Ingham J.P., Stewart J.H., Posen S. Quantitative skeletal histology in untreated end-stage renal failure. Br Med J 1973 Jun 30; 2 (869): 745–748.

Ishibashi M., Nishida H., Hiromatsu Y., Kojima K., Tabuchi E., Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. J Nucl Med 1998; 39 (2): 320–324.

Ishibashi M., Nishida H., Okuda S., Suekane S., Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. Nephron 1998; 78 (1): 48–53.

Ishimura E., Nishizawa Y., Inaba M., Matsumoto N., Emoto M., Kawagishi T., Shoji S., Okuno S., Kim M., Miki T., Morii H. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55 (3): 1019–1027.

Ito M., Ito M., Hayashi K., Noguchi M., Kitamori H. Evaluation of spinal bone changes in patients with chronic renal failure by CT and MR imaging with pathologic correlation. Acta Radiol 1994; 35 (3): 291–295.

Ittel T.H., Schafer C., Schmitt H., Gladziwa U., Sieberth H.G. Calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients: Evaluation of an enteric-coated preparation and effect of additional aluminium hydroxide on hyperaluminaemia. Klin Wochenschr 1991; 69 (2): 59–67.

Coburn J. (UCLA Medical Center). Personal communication. December 22, 2000.

Jacobs J.W., Blaauw A.A., Dijkmans B.A., Van Riel P.L., Bijlsma J.W. Pharmacotherapy of patients with (early) rheumatoid arthritis. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144 (5): 211–216.

Jadoul M., Garbar C., Noel H., Sennesael J., Vanholder R., Bernaert P., Rorive G., Hanique G., van Ypersele de Strihou C. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: A prospective post-mortem study. Kidney Int 1997; 51 (6): 1928–1932.

Jadoul M., Malghem J., Vande Berg B., van Ypersele de Strihou C. Ultrasonographic detection of thickened joint capsules and tendons as marker of dialysis-related amyloidosis: A cross-sectional and longitudinal study. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (10): 1104–1109.

Janssen M.J., van Boven W.P. Efficacy of low-dose desferrioxamine for the estimation of aluminium overload in haemodialysis patients. Pharm World Sci 1996; 18 (5): 187–191.

Janssen M.J., van der Kuy A., ter Wee P.M., van Boven W.P. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. Clin Nephrol 1996; 45 (2): 111–119.

Jarava C., Armas J.R., Salgueira M., Palma A. Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: 43–46.

Jeanguillaume C., Urena P., Hindie E., Prieur P., Petrover M., Menoyo-Calonge V., Janin A., Chiappini-Briffa D., Melliere D., Boulahdour H., Galle P. Secondary hyperparathyroidism: Detection with I-123-Tc-99m-Sestamibi subtraction scintigraphy versus US. Radiology 1998; 207 (1): 207–213.

Jenkins D.A., Gouldesbrough D., Smith G.D., Cowie J.F., Winney R.J. Can low-dosage aluminium hydroxide control the plasma phosphate without bone toxicity? Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (1): 51–56.

Jespersen B., Jensen J.D., Nielsen H.K., Lauridsen I.N., Andersen M.J., Poulsen J.H., Gammelgaard B., Pedersen E.B. Comparison of calcium carbonate and aluminium hydroxide as phosphate binders on biochemical bone markers, PTH (1–84), and bone mineral content in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1991; 6 (2): 98–104.

Joffe P., Heaf J.G., Jensen C. Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? Miner Electrolyte Metab 1996; 22 (4): 224–233.

Johnson D.W., Rigby R.J., McIntyre H.D., Brown A., Freeman J. A randomized trial comparing 1.25 mmol/l calcium dialysate to 1.75 mmol/l calcium dialysate in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (1): 88–93.

Johnson W.J., McCarthy J.T., van Heerden J.A., Sterioff S., Grant C.S., Kao P.C. Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. Am J Med 1988; 84 (1): 23–32.

Jorge C., Gil C., Possante M., Catarino M.C., Cruz A., Andrade R., Teixeira R., Santos N., Ferreira A. Use of a desferrioxamine 'microdose' to chelate aluminum in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1999; 52 (5): 335–336.

Jureidini K.F., Hogg R.J., van Renen M.J., Southwood T.R., Henning P.H., Cobiac L., Daniels L., Harris S. Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. Pediatr Nephrol 1990; 4 (1): 1–10.

Juttmann J.R., Birkenhager-Frenkel D.H., Visser T.J., van Krimpen C., Birkenhager J.C. Follow-up of long-term treatment of predialysis renal bone disease with 1-alpha-hydroxy-derivatives of vitamin D. J Steroid Biochem 1983; 19 (1B): 511–516.

Juttmann J.R., Hagenouw-Taal J.C., Lameyer L.D., Ruis A.M., Birkenhager J.C. A longitudinal study of bone-mineral content and intestinal calcium absorption in patients with chronic renal failure. Metabolism 1979; 28 (11): 1114–1121.

Kachel H.G., Altmeyer P., Baldamus C.A., Koch K.M. Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. Contrib Nephrol 1983; 36: 127–132.

Kakuta T., Fukagawa M., Fujisaki T., Hida M., Suzuki H., Sakai H., Kurokawa K., Saito A. Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33 (6): 1091–1099.

Kakuta T., Kunimatsu K., Tadaki F., Fujisaki T., Noguchi M., Abe Y., Sakai H., Kurokawa K., Saito A. Long-term prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. Biomed Pharmacother 2000; 54 (Suppl 1): 60S–65S.

Kampf D., Fischer H.C., Kessel M. Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. Am J Clin Nutr 1980; 33 (7): 1673–1677.

Kamphuis A.G.A., Geerlings W., Hazenberg B.P.C., Thijn C.J.P. Annual evaluation of hip joints and hands for radiographic signs of AβM-amyloidosis in long-term hemodialysis patients. Skeletal Radiol 1994; 23 (6): 421–427.

Kancir C.B., Wanscher M., Petersen P.H. Ionized and total calcium variations induced by haemodialysis. Nephron 1988; 48 (4): 319–323.

Kanis J.A., Earnshaw M., Henderson R.G., Heynen G., Ledingham J.G., Naik R.B., Oliver D.O., Russell R.G., Smith R., Wilkinson R.H., Woods C.G. Correlation of clinical, biochemical and skeletal responses to 1alpha-hydroxyvitamin D3 in renal bone disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7 Suppl: 45s–50s.

Karantanas A.H., Kalef-Ezra J.A., Sferopoulos G., Siamopoulos K.C. Quantitative computed tomography for spinal bone mineral measurements in chronic renal failure. Br J Radiol 1996; 69 (818): 132–136.

Karkoszka H., Chudek J., Strzelczyk P., Wiecek A., Schmidt-Gayk H., Ritz E., Kokot F. Does the vitamin D receptor genotype predict bone mineral loss in haemodialysed patients? Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (8): 2077–2080.

Karsenty G., Vigneron N., Jorgetti V., Fauchet M., Zingraff J., Drueke T., Cournot-Witmer G. Value of the 99mTc-methylene diphosphonate bone scan in renal osteodystrophy. Kidney Int 1986; 29 (5): 1058–1065.

Kasiske B.L., London W., Ellison M.D. Race and socioeconomic factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (11): 2142–2147.

Katagiri M., Fukunaga M., Ohtawa T., Harada T., Henry J.F. Prediction of bone mass in renal hyperparathyroidism by newly developed bone metabolic markers: Evaluation of serum levels of carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen and carboxy-terminal propeptide of type I p (TRUNC). World J Surg 1996; 20 (7): 753–757.

Kates D.M., Sherrard D.J., Andress D.L. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 30 (6): 809–813.

Katz A.D., Kaplan L. Parathyroidectomy for hyperplasia in renal disease. Arch Surg 1973; 107 (1): 51–55.

Katz A.I., Hampers C.L., Merrill J.P. Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. Analysis of 195 patients, with observations on the effects of chronic dialysis, kidney transplantation and subtotal parathyroidectomy. Medicine (Baltimore) 1969; 48 (5): 333–374.

Katz A.I., Hampers C.L., Wilson R.E., Bernstein D.S., Wachman A., Merrill J.P. The place of subtotal parathyroidectomy in the management of patients with chronic renal failure. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1968; 14: 376–384.

Kausz A.T., Antonsen J.E., Hercz G., Pei Y., Weiss N.S., Emerson S., Sherrard D.J. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 34 (4): 688–693.

Kawanishi H., Tsuchiya T., Namba S., Takahashi N., Toyota T., Fukuma K., Kawai T. Clinical application of low calcium peritoneal dialysate. ASAIO Trans 1991; 37 (3): M404–M406.

Kay J., Benson C.B., Lester S., Corson J.M., Pinkus G.S., Lazarus J.M., Owen W.F. Jr. Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. Arthritis Rheum 1992; 35 (8): 926–932.

Kaye M. Long-term studies using a calcium-free dialysate. Clin Nephrol 1993; 40 (4): 221–224.

Kaye M., D'Amour P., Henderson J. Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. Kidney Int 1989; 35 (6): 1390–1399.

Kaye M., Henderson J. Direct functional assessment of human osteoblasts by radioautography: methodology and application in end stage renal disease. Clin Invest Med 1988; 11 (3): 224–233.

Kaye M., Rosenthall L., Hill R.O., Tabah R.J. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 1993; 39 (4): 192–197.

Kaye M., Silverman M. Calcium metabolism in chronic renal failure. J Lab Clin Med 1965; 66 (4): 535–548.

Kaye M., Turner M., Ardila M., Wiegmann T., Hodsman A. Aluminum and phosphate. Kidney Int Suppl 1988; 24: S172–S174.

Kerby J.D., Rue L.W., Blair H., Hudson S., Sellers M.T., Diethelm A.G. Operative treatment of tertiary hyperparathy-

roidism: a single-center experience. Ann Surg 1998; 227 (6): 878–886.

Kessler M., Netter P., Azoulay E., Mayeux D., Pere P., Gaucher A. Dialysis-associated arthropathy: A multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. The Co-operative Group on Dialysis-associated Arthropathy. Br J Rheumatol 1992; 31 (3): 157–162.

Kessler M., Netter P., Gaucher A. Dialysis membranes and dialysis-associated arthropathy. Rev Rhum Engl Ed 1994; 61 (9 Suppl): 71S–74S.

Kessler M., Netter P., Maheut H., Wolf C., Prenat E., Huu T.C., Gaucher A. Highly permeable and biocompatible membranes and prevalence of dialysis-associated arthropathy [letter]. Lancet 1991; 337 (8749): 1092–1093.

Khajehdehi P., Ali M., Al-Gebory F., Henry G., Bastani B. The effects of parathyroidectomy on nutritional and biochemical status of hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. J Ren Nutr 1999; 9 (4): 186–191.

Kim H.C., Cheigh J.S., David D.S., Stubenbord W., Sullivan J., Rubin A.L., Stenzel K.H. Long term results of subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. Am Surg 1994; 60 (9): 641–649.

Kimura K., Saika Y., Otani H., Fujii R., Mune M., Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. Kidney Int Suppl 1998; 71: S238–S241.

Kinnaert P., Nagy N., Decoster-Gervy C., De Pauw L., Salmon I., Vereerstraeten P. Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. World J Surg 2000; 24 (11): 1391–1395.

Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gervy C., Vienne A., De Pauw L., Hooghe L., Tielemans C. Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. Arch Surg 2000; 135 (2): 186–190.

Kinnaert P., Tielemans C., Dhaene M., Decoster-Gervy C. Evaluation of surgical treatment of renal hyperparathyroidism by measuring intact parathormone blood levels on first postoperative day. World J Surg 1998; 22 (7): 695–699.

Kist-van Holthe tot Echten J.E., Nauta J., Boerma G.J., Hop W.C., Noordzij C.M., Wolff E.D. Protein restriction affects fat intake and serum lipids in children with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1992; 18 (2–5): 207–211.

Kist-van Holthe tot Echten J.E., Nauta J., Hop W.C., de Jong M.C., Reitsma-Bierens W.C., Ploos van Amstel S.L., van Acker K.J., Noordzij C.M., Wolff E.D. Protein restriction in chronic renal failure. Arch Dis Child 1993; 68 (3): 371–375.

Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., Caggiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330 (13): 877–884.

Klaus G., Mehls O., Hinderer J., Ritz E. Is intermittent oral calcitriol safe and effective in renal secondary hyperparathyroidism? [letter]. Lancet 1991; 337 (8744): 800–801.

Klinkmann H., Buscaroli A., Stefoni S. β-Microglobulin and low-flux synthetic dialyzers. Artif Organs 1998; 22 (7): 585–590.

Kobayashi S., Miyakawa M., Kasuga Y., Yokozawa T., Senga O., Sugenoya A., Iida F. Parathyroid imaging: Comparison of 201Tl-99mTc subtraction scintigraphy, computed tomography and ultrasonography. Jpn J Surg 1987; 17 (1): 9–13.

Koda Y., Nishi S., Miyazaki S., Haginoshita S., Sakurabayashi T., Suzuki M., Sakai S., Yuasa Y., Hirasawa Y., Nishi T. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. Kidney Int 1997; 52 (4): 1096–1101.

Kohlmeier M., Saupe J., Schaefer K., Asmus G. Bone fracture history and prospective bone fracture risk of hemodialysis patients are related to apolipoprotein E genotype. Calcif Tissue Int 1998; 62 (3): 278–281.

Koonsman M., Hughes K., Dickerman R., Brinker K., Dunn E. Parathyroidectomy in chronic renal failure. Am J Surg 1994; 168 (6): 631–634; discussion 634–635.

Kopple J.D., Berg R., Houser H., Steinman T.I., Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. Kidney Int Suppl 1989; 27: S184–S194.

Kopple J.D., Levey A.S., Greene T., Chumlea W.C., Gassman J.J., Hollinger D.L., Maroni B.J., Merrill D., Scherch L.K., Schulman G., Wang S.R., Zimmer G.S. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997; 52 (3): 778–791.

Korzets Z., Magen H., Kraus L., Bernheim J., Bernheim J. Total parathyroidectomy with autotransplantation in haemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism – Should it be abandoned? Nephrol Dial Transplant 1987; 2 (5): 341–346.

Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K., Zavos G., Bocos I., Sgouromalis S. Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Int Surg 1997; 82 (1): 85–86.

Kraut J.A., Shinaberger J.H., Singer F.R., Sherrard D.J., Saxton J., Miller J.H., Kurokawa K., Coburn J.W. Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. Kidney Int 1983; 23 (5): 725–730.

Kriegshauser J.C., Swee R.G., McCarthy J.T., Hauser M.F. Aluminum toxicity in patients undergoing dialysis: Radiographic findings and prediction of bone biopsy results. Radiology 1987; 164 (2): 399–403.

Kuchle C., Fricke H., Held E., Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. Am J Nephrol 1996; 16 (6): 484–488.

Kuhlback B., Sivula A., Kock B., Kahri A., Wallenius M. Secondary hyperparathyroidism and parathyroidectomy in terminal chronic renal failure. Scand J Urol Nephrol Suppl 1977; (42): 140–143.

Kuizon B.D., Goodman W.G., Juppner H., Boechat I., Nelson P., Gales B., Salusky I.B. Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. Kidney Int 1998; 53 (1): 205–211.

Kuizon B.D., Salusky I.B. Intermittent calcitriol therapy and growth in children with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1998; 24 (4): 290–295.

Kuntz D., Maziere B., Sebert J.L., Moriniere P., Meunier P.J., Duquesnoy N., Fournier A. Advantage of hand bone calcium content measurement by local neutron activation analysis for following up hemodialysis patients. Nephron 1983; 34 (4): 228–233.

Kurer M.H., Baillod R.A., Madgwick J.C. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis. A review of 83 patients on haemodialysis for at least 10 years. J Bone Joint Surg Br 1991; 73 (2): 271–276.

Kurz P., Monier-Faugere M.C., Bognar B., Werner E., Roth P., Vlachojannis J., Malluche H.H. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. Kidney Int 1994; 46 (3): 855–861.

Kusec V., Smalcelj R., Cvijetic S., Rozman B., Skreb F. Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation: cross-sectional study. Croat Med J 2000; 41 (4): 396–400.

Kuzela D.C., Huffer W.E., Conger J.D., Winter S.D., Hammond W.S. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. Am J Pathol 1977; 86 (2): 403–424.

La Greca G., Feriani M., Bragantini L. et al. Effects of acetate and bicarbonate dialysate on vascular stability: A prospective multicenter study. Int J Artif Organs 1987; 10 (3): 157–162.

Lamperi S., Vagge R. Effects of 1-alpha OH D3 therapy in uremic patients in conservative or dialytic treatment. Int J Artif Organs 1979; 2 (5): 243–247.

Landmann J., Renner N., Gachter A., Thiel G., Harder F. Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1987; 69 (8): 1226–1228.

Langman C.B., Mazur A.T., Baron R., Norman M.E. 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: beneficial effect on linear growth velocity. J Pediatr 1982; 100 (5): 815–820.

Lanteri M., Ptasznik R., Constable L., Dawborn J.K. Ultrasound changes in the wrist and hand in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1997; 48 (6): 375–380.

Laurent G., Calemard E., Charra B. Dialysis related amyloidosis. Kidney Int Suppl 1988; 24: S32–S34.

Lausten G.S., Lemser T., Jensen P.K., Egfjord M. Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. Clin Transplant 1998; 12 (6): 572–574.

Lavaud S., Troupance O., Roujoulch H., Fakir M., Melin J.P., Chanard J. Carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients: effect of dialysis strategy, in Man, Mion, Henderson (eds). Blood Purification in Perspective: New Insights and Future Trends. Cleveland, OH, ISAO Press, 1987, pp 125–8.

Ledermann S.E., Johnson A., Dillon M.J., Trompeter R.S., Barratt T.M. Serum intact parathyroid hormone and ionised calcium concentration in children with renal insufficiency. Pediatr Nephrol 1994; 8 (5): 561–565.

Lee W.T., Padayachi K., Collins J.F., Cundy T. A comparison of oral and intravenous alfacalcidol in the treatment of uremic hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 1994; 5 (6): 1344–1348.

Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Gueris J., Goldfarb B., Graulet A.M., Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. Kidney Int 1989; 36 (6): 1112–1118.

Lerner A., Kramer M., Goldstein S., Caruana R., Epstein S., Raja R. Calcium carbonate. A better phosphate binder than aluminum hydroxide. ASAIO Trans 1986; 32 (1): 315–318.

Letteri J.M., Ellis K.J., Orofino D.P., Ruggieri S., Asad S.N., Cohn S.H. Altered calcium metabolism in chronic renal failure. Kidney Int 1974; 6 (1): 45–54.

Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W., England B.K., Greene T., Hunsicker L.G., Kusek J.W., Rogers N.L., Teschan P.E. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. Am J Kidney Dis 1996; 27 (5): 652–663.

Levin K.E., Gooding G.A., Okerlund M., Higgins C.B., Norman D., Newton T.H., Duh Q.Y., Arnaud C.D., Siperstein A.E., Zeng Q.H. Localizing studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. Surgery 1987; 102 (6): 917–925.

Levitt M.D., Vivian A.B., Saker B.M. Parathyroidectomy in chronic renal failure. Aust N Z J Surg 1986; 56 (3): 233–239.

Lewis E.J., Tolchin N., Roberts J.L. Estimation of the metabolic conversion of acetate to bicarbonate during hemodialysis. Kidney Int Suppl 1980; Suppl 10: S51–S55.

Lin Y.F., Shieh S.D., Diang L.K., Lin S.H., Chyr S.H., Li B.L., Lu K.C. Influence of rapid correction of metabolic acidosis on serum osteocalcin level in chronic renal failure. ASAIO J 1994; 40 (3): M440–M444.

Lindberg J.S., Copley J.B., Koenig K.G., Cushner H.M. Effect of citrate on serum aluminum concentrations in hemodialysis patients: A prospective study. South Med J 1993; 86 (12): 1385–1388.

Linde K., Scholz M., Ramirez G., Clausius N., Melchart D., Jonas W.B. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. J Clin Epidemiol 1999; 52 (7): 631–636.

Lindenau K., Kokot F., Vetter K., Hohmann W.D., Werner G., Buder R., Grossmann I., Frohling P.T. How to prevent renal osteodystrophy. Contrib Nephrol 1984; 37: 66–69.

Lindergard B. Changes in bone mineral content evaluated by photon absorptiometry before the start of active uremia treatment. Clin Nephrol 1981; 16 (3): 126–130.

Lindergard B., Johnell O., Nilsson B.E., Wiklund P.E. Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. Nephron 1985; 39 (2): 122–129.

Liou H.H., Chiang S.S., Huang T.P., Shieh S.D., Akmal M. Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab 1994; 20 (3): 97–102.

Liou H.H., Chiang S.S., Tsai S.C., Chang C.C., Wu S.C., Shieh S.D., Huang T.P. Effect of intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1994; 53 (6): 319–324.

Littenberg B., Moses L.E. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: A new meta-analytic method. Med Decis Making 1993; 13 (4): 313–321.

Ljunghall S., Althoff P., Fellstrom B., Marjanovic B., Nisell J., Weiss L., Wide L. Effects on serum parathyroid hormone of intravenous treatment with alfacalcidol in patients on chronic hemodialysis. Nephron 1990; 55 (4): 380–385.

Ljutic D., Cameron J.S., Ogg C.S., Turner C., Hicks J.A., Owen W.J. Long-term follow-up after total parathyroidectomy without parathyroid reimplantation in chronic renal failure. QJM 1994; 87 (11): 685–692.

Llach F., Felsenfeld A.J., Coleman M.D., Keveney J.J. Jr., Pederson J.A., Medlock T.R. The natural course of dialysis osteomalacia. Kidney Int Suppl 1986; 18: S74–S79.

Llach F., Hervas J., Cerezo S. The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 1995; 26 (5): 845–851.

Llach F., Keshav G., Goldblat M.V., Lindberg J.S., Sadler R., Delmez J., Arruda J., Lau A., Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a

novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2. Am J Kidney Dis 1998; 32 (2 Suppl 2): S48–S54.

Lobo P.I., Cortez M.S., Stevenson W., Pruett T.L. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. Clin Transplant 1995; 9 (4): 277–281.

Locatelli F. Dietary compliance in patients with chronic renal failure: Experience in a northern Italy trial. Contrib Nephrol 1990; 81: 102–106.

Locatelli F., Alberti D., Graziani G., Buccianti G., Redaelli B., Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. Lancet 1991; 337 (8753): 1299–1304.

Locsey L., Gyarmati J. Arthropathy in haemodialysed patients. Acta Med Hung 1986; 43 (4): 413–422.

Loschiavo C., Fabris A., Adami S. et al. Effects of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) on renal osteodystrophy. Perit Dial Int 1985; 5 (1): 53–55.

Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15 (5): 458–482.

Lu K.C., Shieh S.D., Li B.L., Chu P., Jan S.Y., Lin Y.F. Rapid correction of metabolic acidosis in chronic renal failure: Effect on parathyroid hormone activity. Nephron 1994; 67 (4): 419–424.

Lu Y.M., Xiao H.W., Liang K.H. The effects of calcium-regulating-hormone on BMC in patients with CRF. J Tongji Med Univ 1995; 15 (2): 95–97.

Lucas P.A., Woodhead J.S., Brown R.C. Vitamin D3 metabolites in chronic renal failure and after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1988; 3 (1): 70–76.

Lundgren G., Asaba M., Magnusson G., Pieper R., Alveryd A. The role of parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism before and after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol Suppl 1977; (42): 149–152.

Lyhne N., Bangsgaard Pedersen F. Changes in bone mineral content during long-term CAPD: Indication of a sex-dependent bone mineral loss. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (3): 395–398.

Lysaght M.J., Pollock C.A., Moran J.E., Ibels L.S., Farrell P.C. Beta-2 microglobulin removal during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit Dial Int 1989; 9 (1): 29–35.

Macia M., Coronel F., Navarro J.F., Gallego E., Herrero J.A., Mendez M.L., Chahin J., Garcia J. Calcium salts of keto-amino acids, a phosphate binder alternative for patients on CAPD. Clin Nephrol 1997; 48 (3): 181–184.

Mactier R.A., Van Stone J., Cox A., Van Stone M., Twardowski Z. Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia. Clin Nephrol 1987; 28 (5): 222–226.

Madsen S., Olgaard K., Ladefoged J. Bone mineral content in chronic renal failure during long-term treatment with 1alpha-hydroxycholecalciferol. Acta Med Scand 1978; 203 (5): 385–389.

Madsen S., Thaysen J.H., Olgaard K., Heerfordt J., Lokkegaard H. Is renal osteodystrophy reversible? Proc Eur Dial Transplant Assoc 1977; 14: 433–441.

Maher E.R., Young G., Smyth-Walsh B., Pugh S., Curtis J.R. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. Lancet 1987 Oct 17; 2 (8564): 875–877.

Mahmoud M.D., Bouche V., Collin P., Girault A. Effects of keto-analogues on phosphocalcic and aminoacid metabolism in dialysed patients: A crossover study. Int J Artif Organs 1989; 12 (11): 692–696.

Makoff D.L., Gordon A., Franklin S.S., Gerstein A.R., Maxwell M.H. Chronic calcium carbonate therapy in uremia. Arch Intern Med 1969; 123 (1): 15–21.

Malberti F., Corradi B., Cosci P., Calliada F., Marcelli D., Imbasciati E. Long-term effects of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 1996; 28 (5): 704–712.

Malberti F., Corradi B., Imbasciati E. Effect of CAPD and hemodialysis on parathyroid function. Adv Perit Dial 1996; 12: 239–244.

Malberti F., Surian M., Cosci P. Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. Kidney Int Suppl 1993; 41: S125–S130.

Malhotra K.K., Gadekar N.G., Umashankar P., Bhargava S. Bone disease in chronic renal failure. Indian J Med Res 1968; 56 (11): 1687–1695.

Mallette L.E., Eisenberg K.L., Schwaitzberg S.D., Suki W.N., Noon G.P. Total parathyroidectomy and autogenous parathyroid graft placement for treatment of hyperparathyroidism due to chronic renal failure. Am J Surg 1983; 146 (6): 727–733.

Malluche H.H., Faugere M.C., Fanti P., Price P.A. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. Kidney Int 1984; 26 (6): 869–874.

Malluche H.H., Monier-Faugere M.C. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. Kidney Int Suppl 1992; 38: S62–S67.

Malluche H.H., Ritz E., Hodgson M., Kutschera J., Krause G., Seiffert U., Gati A., Lange H.P. Skeletal lesions and calcium metabolism in early renal failure. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1975; 11: 443–450.

Malluche H.H., Ritz E., Lange H.P., Kutschera L., Hodgson M., Seiffert U., Schoeppe W. Bone histology in incipient and advanced renal failure. Kidney Int 1976; 9 (4): 355–362.

Malmaeus J., Akerstrom G., Johansson H., Ljunghall S., Nilsson P., Selking O. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation to the forearm. Acta Chir Scand 1982; 148 (3): 229–238.

Malvy D., Maingourd C., Pengloan J., Bagros P., Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. J Am Coll Nutr 1999; 18 (5): 481–486.

Mandolfo S., Malberti F., Farina M., Villa G., Scanziani R., Surian M., Imbasciati E. Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients with chronic renal failure [letter]. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (10): 2708–2709.

Manji T., Kobayashi K. Effects of 1 alpha-OH-D3 on bone mineral content in the forearm of chronic hemodialyzed patients. Contrib Nephrol 1980; 22: 39–50.

Manni M., Calabria S., Mantella D., Centorrino M., Dinnella A., Sturniolo A., Coen R., Splendiani G., Coen G. Oral

clcitriol: Comparison between the same weekly dose administered as a single vs two divided pulsed doses in secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. Ital J Miner Electrolyte Metab 1997; 11 (2): 61–64.

Mansell M.A., Morgan S.H., Moore R., Kong C.H., Laker M.F., Wing A.J. Cardiovascular and acid-base effects of acetate and bicarbonate haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1987; 1 (4): 229–232.

Marchais S.J., Metivier F., Guerin A.P., London G.M. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (9): 2178–2183.

Marco M.P., Martinez I., Amoedo M.L., Borras M., Saracho R., Almirall J., Fibla J., Fernandez E. Vitamin D receptor genotype influences parathyroid hormone and calcitriol levels in predialysis patients. Kidney Int 1999; 56 (4): 1349–1353.

Marsden S.N., Parkinson I.S., Ward M.K., Ellis H.A., Kerr D.N. Evidence for aluminium accumulation in renal failure. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1979; 16: 588–596.

Martin K.J., Gonzalez E.A., Gellens M., Hamm L.L., Abboud H., Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (8): 1427–1432.

Martin R.C. 2nd, Greenwell D., Flynn M.B. Initial neck exploration for untreated hyperparathyroidism. Am Surg 2000; 66 (3): 269–272.

Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: 22–28.

Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 29 (4): 496–502.

Martinez M.E., Selgas R., Miguel J.L., Balaguer G., Sanchez-Cabezudo M.J., Llach F. Osteocalcin levels in uremic patients: Influence of calcitriol treatment through two different routes and type of dialysis. Nephron 1991; 59 (3): 429–433.

Marumo F., Sakurai K., Sato N., Shimada H., Iwanami S. Deranged mineral content in the bone of patients with chronic renal failure, estimated by computed tomography. Int J Artif Organs 1985; 8 (2): 95–100.

Marumo F., Umetani N., Sato N., Takahashi Y. Deferoxamine (DFO): The effectiveness for noninvasive diagnosis of aluminum-related bone disease, and for treatment of the disease. Sangyo Ika Daigaku Zasshi 1987 Mar 20; 9 Suppl: 140–152.

Mason R.S., Moddel D., McElduff A., Stewart J.H., Mahony J.F., Posen S. The relevance of 25-hydroxycalciferol measurements in sera of patients with renal failure. Aust N Z J Med 1979; 9 (3): 257–260.

Massry S.G., Coburn J.W., Popovtzer M.M., Shinaberger J.H., Maxwell M.H., Kleeman C.R. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. The clinical spectrum in uremia, during hemodialysis, and after renal transplantation. Arch Intern Med 1969; 124 (4): 431–441.

Massry S.G., Gruber H., Arif S.R., Sherman D., Goldstein D.A., Letteri J.M. Use of 1.25 (OH)2D3 in the treatment of renal osteodystrophy in patients with moderate renal failure, in Frame R., Potts J. (eds): Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, NY, Excerpta Medica, 1983, pp 260–262.

Massry S.G., Llach F., Singer F.R., Kurokawa K., Coburn J.W. Homeostasis and action of parathyroid hormone in normal man and patients with mild renal failure. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1975; 11: 451–456.

Masters P.W., Jones R.G., Purves D.A., Cooper E.H., Cooney J.M. Commercial assays for serum osteocalcin give clinically discordant results. Clin Chem 1994; 40 (3): 358–363.

Mathias R., Salusky I., Harman W., Paredes A., Emans J., Segre G., Goodman W. Renal bone disease in pediatric and young adult patients on hemodialysis in a children's hospital. J Am Soc Nephrol 1993; 3 (12): 1938–1946.

Matsuura P., Waters R.L., Adkins R.H., Rothman S., Gurbani N., Sie I. Comparison of computerized tomography parameters of the cervical spine in normal control subjects and spinal cord-injured patients. J Bone Joint Surg Am 1989; 71 (2): 183–188.

Max M.H., Flint L.M., Richardson J.D., Ferris F.Z., Nagar D. Total parathyroidectomy and parathyroid autotransplantation in patients with chronic renal failure. Surg Gynecol Obstet 1981; 153 (2): 177–180.

Mayer G., Thum J., Woloszczuk W., Graf H. Beta-2-microglobulin in hemodialysis patients. Effects of different dialyzers and different dialysis procedures. Am J Nephrol 1988; 8 (4): 280–284.

Mayer M. Qigong and hypertension: A critique of research. J Altern Complement Med 1999; 5 (4): 371–382.

Maynard J.C., Cruz C., Kleerekoper M., Levin N.W. Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis [published erratum appears in Ann Intern Med 1986; 105 (4): 635]. Ann Intern Med 1986; 104 (3): 358–361.

Mazzaferro S., Coen G., Ballanti P., Bondatti F., Bonucci E., Pasquali M., Sardella D., Tomei E., Taggi F. Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. Nephron 1990; 56 (3): 261–266.

Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., Bonucci E., Costantini S., Chicca S., De Meo S., Perruzza I., Sardella D., Taggi F. et al. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (1): 52–58.

McCarey D., Spooner R., Jagger C., McLellan A.R., Jardine A.G. The BSM-1 vitamin D receptor polymorphism and secondary hyperparathyroidism [letter; comment]. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (3): 811–812.

McCarron D.A., Lenfesty B., Thier A., Vetto M., Barry J., Krutzik S., Bennett W.M. Total parathyroidectomy for posttransplantation hyperparathyroidism. Proc Clin Dial Transplant Forum 1980; 10: 51–55.

McCarron D.A., Lenfesty B., Vetto M., Barry J., Bennett W.M. Total parathyroidectomy for posttransplantation hyperparathyroidism. Transplantation 1985; 40 (3): 266–269.

McCarthy J.T., Klee G.G., Kao P.C., Hodgson S.F. Serum bioactive parathyroid hormone in hemodialysis patients. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68 (2): 340–345.

McCarthy J.T., Milliner D.S., Johnson W.J. Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. Q J M 1990; 74 (275): 257–276.

McCarthy J.T., Williams A.W., Johnson W.J. Serum beta 2-microglobulin concentration in dialysis patients: Impor-

tance of intrinsic renal function. J Lab Clin Med 1994; 123 (4): 495–505.

McCrory W.W., Gertner J.M., Burke F.M., Pimental C.T., Nemery R.L. Effects of dietary phosphate restriction in children with chronic renal failure. J Pediatr 1987; 111 (3): 410–412.

McIntyre H.D., Menzies B., Rigby R., Perry-Keene D.A., Hawley C.M., Hardie I.R. Long-term bone loss after renal transplantation: Comparison of immunosuppressive regimens. Clin Transplant 1995; 9 (1): 20–24.

McMahon L.P., Radford J., Dawborn J.K. Shoulder ultrasound in dialysis related amyloidosis. Clin Nephrol 1991; 35 (5): 227–232.

McSherry E., Morris R.C. Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. J Clin Invest 1978; 61 (2): 509–527.

Meakins J.L., Milne C.A., Hollomby D.J., Goltzman D. Total parathyroidectomy: parathyroid hormone levels and supernumerary glands in hemodialysis patients. Clin Invest Med 1984; 7 (1): 21–25.

Meeks A.C., Sims D.G. Treatment of renal failure in neonates. Arch Dis Child 1988; 63 (11): 1372–1376.

Meema H.E., Oreopoulos D.G., Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. Kidney Int 1987; 32 (3): 388–394.

Meema H.E., Oreopoulos D.G., Uldall P.R. The influence of age and sex on bone resorption of secondary hyperparathyroidism in renal osteodystrophy. Calcif Tissue Int 1984; 36 (1): 25–30.

Mehta B.R., Fischer D., Ahmad M., Dubose T.D. Jr. Effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on cardiac function in chronic dialysis patients. Kidney Int 1983; 24 (6): 782–787.

Meisinger E., Strauch M. Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. Kidney Int 1987; 32 (Suppl 22): S170–S173.

Meisinger E., Strauch M. The influence of two different essential amino acid/keto analogue preparations on the clinical status of patients with chronic renal failure. Z Ernahrungswiss 1985; 24 (2): 96–104.

Memmos D.E., Eastwood J.B., Talner L.B., Gower P.E., Curtis J.R., Phillips M.E., Carter G.D., Alaghband-Zadeh J., Roberts A.P., de Wardener H.E. Double-blind trial of oral 1,25-dihydroxy vitamin D3 versus placebo in asymptomatic hyperparathyroidism in patients receiving maintenance haemodialysis. Br Med J (Clin Res Ed) 1981 Jun 13; 282 (6280): 1919–1924.

Mengozzi G., Baldi C., Aimo G., Mullineris B., Salvo R., Biasiol S., Pagni R., Gasparri G. Optimizing efficacy of quick parathyroid hormone determination in the operating theater. Int J Biol Markers 2000; 15 (2): 153–160.

Messa P., Sindici C., Cannella G., Miotti V., Risaliti A., Gropuzzo M., Di Loreto P.L., Bresadola F., Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int 1998; 54 (5): 1704–1713.

Messa P., Vallone C., Mioni G., Geatti O., Turrin D., Passoni N., Cruciatti A. Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. Kidney Int 1994; 46 (6): 1713–1720.

Milas N.C., Nowalk M.P., Akpele L., Castaldo L., Coyne T., Doroshenko L., Kigawa L., Korzec-Ramirez D., Scherch L.K., Snetselaar L. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. J Am Diet Assoc 1995; 95 (11): 1295–1300.

Miller D., Taber T.E., Hegeman T.F. Calcium carbonate powder as a phosphate binder. ASAIO Trans 1989 Jul-Sep; 35 (3): 322–324.

Milliner D.S., Hercz G., Miller J.H., Shinaberger J.H., Nissenson A.R., Coburn J.W. Clearance of aluminum by hemodialysis: Effect of desferrioxamine. Kidney Int Suppl 1986; 29 (Suppl 18): S100–S103.

Milliner D.S., Nebeker H.G., Ott S.M., Andress D.L., Sherrard D.J., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Coburn J.W. Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. Ann Intern Med 1984; 101 (6): 775–779.

Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int 1990; 38 (5): 931–936.

Mioli V.A., Balestra E., Bibiano L., Dellabella S., Fanciulli E., Gaffi G., Perilli A., Petroselli F., Ricciatti A.M., Carletti P. Behavior of beta 2-microglobulin (B2-m) serum levels in uremic patients. Int J Artif Organs 1994; 17 (11): 576–580.

Mirahmadi K.S., Duffy B.S., Shinaberger J.H., Jowsey J., Massry S.G., Coburn J.W. A controlled evaluation of clinical and metabolic effects of dialysate calcium levels during regular hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1971; 17: 118–123.

Miura Y., Ishiyama T., Inomata A., Takeda T., Senma S., Okuyama K., Suzuki Y. Radiolucent bone cysts and the type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. Nephron 1992; 60 (3): 268–273.

The Modification of Diet in Renal Disease Study: Design, methods, and results from the feasibility study. Am J Kidney Dis 1992; 20 (1): 18–33.

Moe S.M., Kraus M.A., Gassensmith C.M., Fineberg N.S., Gannon F.H., Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: A randomized trial. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (5): 1234–1241.

Moe S.M., Yu B.O.H, Sprague S.M. Maintenance of bone mass in patients receiving dialytic therapy. Am J Kidney Dis 1993; 22 (2): 300–307.

Mojiminiyi S., Shepstone B.J. Bone marrow immunoscintigraphy [letter]. Lancet 1989 Apr 1; 1 (8640): 725–726. [letter]

Molitoris B.A., Alfrey P.S., Miller N.L., Hasbargen J.A., Kaehney W.D., Alfrey A.C., Smith B.J. Efficacy of intramuscular and intraperitoneal deferoxamine for aluminum chelation. Kidney Int 1987; 31 (4): 986–991.

Monchik J.M., Bendinelli C., Passero M.A. Jr., Roggin K.K. Subcutaneous forearm transplantation of autologous parathyroid tissue in patients with renal hyperparathyroidism. Surgery 1999; 126 (6): 1152–1158; discussion 1158–1159.

Monier-Faugere M.C., Malluche H.H. Trends in renal osteodystrophy: A survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: 111–120.

Monier-Faugere M.C., Mawad H., Qi Q., Friedler R.M., Malluche H.H. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11 (6): 1093–1099.

Monzani G., Bergesio F., Ciuti R., Ciciani A.M., Martinelli F., Rosati A., Salvadori M. Lp (a) levels: Effects of progres-

sive chronic renal failure and dietary manipulation. J Nephrol 1997; 10 (1): 41–45.

Moolenaar W., Heslinga J.M., Arndt J.W., v.d. Velde C.J., Pauwels E.K., Valentijn R.M. 201Tl-99mTc subtraction scintigraphy in secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1988; 3 (2): 166–168.

Mora Palma F.J., Ellis H.A., Cook D.B., Dewar J.H., Ward M.K., Wilkinson R., Kerr D.N. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. Q J M 1983 Summer; 52 (207): 332–348.

Mora Palma F.J., Lorenzo Sellares V., Ellis H.A., Ward M.K., Kerr D.N. Osteomalacia in chronic renal failure before dialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 19: 188–194.

Morduchowicz G., Sulkes J., Aizic S., Gabbay U., Winkler J., Boner G. Compliance in hemodialysis patients: A multivariate regression analysis. Nephron 1993; 64 (3): 365–368.

Moreno A., Torregrosa J.V., Pons F., Campistol J.M., Martinez De Osaba M.J., Oppenheimer F. Bone mineral density after renal transplantation: Long-term follow-up. Transplant Proc 1999; 31 (6): 2322–2323.

Moriniere P., Boudailliez B., Hocine C., Belbrik S., Renaud H., Westeel P.F., Solal M.C., Fournier A. Prevention of osteitis fibrosa, aluminium bone disease and soft-tissue calcification in dialysis patients: A long-term comparison of moderate doses of oral calcium +/- Mg (OH)2 vs Al(OH)3 +/- 1 alpha OH vitamin D3. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (12): 1045–1053.

Moriniere P., Cohen-Solal M., Belbrik S., Boudailliez B., Marie A., Westeel P.F., Renaud H., Fievet P., Lalau J.D., Sebert J.L. et al. Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting A1(OH)3 intake: Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. Nephron 1989; 53 (2): 93–101.

Moriniere P., Esper N.E., Viron B., Judieth D., Bourgeon B., Farquet C., Gheerbrant J., Chapuy M.C., Orshoven A.V., Pamphile R., Fournier A. Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis paitients by intravenous (OH) vitamin D3, oral CaCO3 and low dialysate calcium. Kidney Int 1993; 43 (Suppl 41): S121–S124.

Moriniere P., Fournier A., Leflon A., Herve M., Sebert J.L., Gregoire I., Bataille P., Gueris J. Comparison of 1 alpha-OH-vitamin D3 and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminemia in patients on maintenance dialysis. Nephron 1985; 39 (4): 309–315.

Moriniere P., Vinatier I., Westeel P.F., Cohemsolal M., Belbrik S., Abdulmassih Z., Hocine C., Marie A., Leflon P., Roche D. et al. Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: Lack of deleterious effect on bone mineralisation. Nephrol Dial Transplant 1988; 3 (5): 651–656.

Morishita T., Nomura M., Hanaoka M., Saruta T., Matsuo T., Tsukamoto Y. A new assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysed patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (5): 659–667.

Morita A., Tabata T., Inoue T., Nishizawa Y., Morii H. The effect of oral 1 alpha-hydroxycalciferol treatment on bone mineral density in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1996; 46 (6): 389–393.

Morita A., Tabata T., Koyama H., Emoto M., Inoue T., Miki T., Nishizawa Y., Morii H. A two-site immunochemiluminometric assay for intact parathyroid hormone and its clinical utility in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1992; 38 (3): 154–157.

Morniere P., Maurouard C., Boudailliez B., Westeel P.F., Achard J.M., Boitte F., el Esper N., Compagnon M., Maurel G., Bouillon R. et al. Prevention of hyperparathyroidism in patients on maintenance dialysis by intravenous 1-alpha-hydroxyvitamin D3 in association with Mg (OH)2 as sole phosphate binder. A randomized comparative study with the association CaCO3 +/- Mg (OH)2. Nephron 1992; 60 (2): 154–163.

Morris P.J., Chan L., French M.E., Ting A. Low dose oral prednisolone in renal transplantation. Lancet 1982 Mar 6; 1 (8271): 525–527.

Morton A.R., Hercz G. Hypercalcemia in dialysis patients: Comparison of diagnostic methods. Dial Transplant 1991; 20: 661–667.

Moses L.E., Shapiro D., Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: Data-analytic approaches and some additional considerations. Stat Med 1993; 12 (14): 1293–1316.

Mountokalakis T., Symvoulidis A., Ntalles K., Ikkos D. Bone loss in chronic renal failure [letter]. Lancet 1977; 1 (8007): 363.

Mourad G., Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (5): 798–804.

Mozes M.F., Soper W.D., Jonasson O., Lang G.R. Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. Arch Surg 1980; 115 (4): 378–385.

Mrowka C., Schiffl H. Comparative evaluation of beta 2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes: A six-year follow-up [letter]. Nephron 1993; 63 (3): 368–369.

Muirhead N., Adami S., Fraser R.A., Catto G.R., Edward N., O'Riordan J.L. Osteopenia during long-term haemodialysis: response to vitamin D3 analogues. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1981; 18: 567–572.

Muirhead N., Adami S., Sandler L.M., Fraser R.A., Catto G.R., Edward N., O'Riordan J.L. Long-term effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 and 24,25-dihydroxy vitamin D3 in renal osteodystrophy. Q J M 1982; 51 (204): 427–444.

Munoz-Gomez J., Gomez-Perez R., Llopart-Buisan E., Sole-Arques M. Clinical picture of the amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on haemodialysis using cellulose membranes. Ann Rheum Dis 1987; 46 (8): 573–579.

Muramoto H., Haruki K., Yoshimura A., Mimo N., Oda K., Tofuku Y. Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25 (OH)2 vitamin D3. Nephron 1991; 58 (3): 288–294.

Myrick S.R., Radomski J.S., Michael H.J., Cohn H.E. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by sub-total parathyroidectomy. Am Surg 1994; 60 (8): 638–640.

Nagaba Y., Heishi M., Tazawa H., Tsukamoto Y., Kobayashi Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. Am J Kidney Dis 1998; 32 (3): 464–469.

Naik R.B., Gosling P., Price C.P. Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology, and skeletal radiography in dialysis bone disease. Br Med J 1977; 1 (6072): 1307–1310.

Naiker I.P., Govender S., Naicker S., Dawood S., Haffejee A.A., Seedat Y.K. Avascular necrosis of bone following renal transplantation. S Afr Med J 1993; 83 (9): 646–649.

Nakagawa M., Emoto A., Nasu N., Hirata Y., Sato F., Li W., Imagawa M., Nomura Y. Calcium supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy. Int J Urol 2000; 7 (2): 35–40.

Nakazawa R., Azuma N., Suzuki M., Nakatani M., Nankou T., Furuyoshi S., Yasuda A., Takata S., Tani N., Kobayashi F. A new treatment for dialysis-related amyloidosis with β2-microglobulin absorbent column. Int J Artif Organs 1993; 16 (12): 823–829.

Neale T.J., Watson E.C. Parathyroid surgery in chronic renal failure. N Z Med J 1985; 98 (790): 939–944.

Nebeker H.G., Andress D.L., Milliner D.S., Ott S.M., Alfrey A.C., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J., Coburn J.W. Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: Plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. Kidney Int Suppl 1986; 18: S96–S99.

Nehme D., Rondeau E., Paillard F., Moreau J.F., Nussaume O., Kanfer A., Sraer J.D. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (2): 123–128.

Nelson S.R., Hawkins P.N., Richardson S., Lavender J.P., Sethi D., Gower P.E., Pugh C.W., Winearls C.G., Oliver D.O., Pepys M.B. Imaging of haemodialysis-associated amyloidosis with 123I-serum amyloid P component. Lancet 1991; 338 (8763): 335–339.

Neonakis E., Wheeler M.H., Krishnan H. Renal hyperparathyroidism—A retrospective study. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 34–38.

Neonakis E., Wheeler M.H., Krishnan H., Coles G.A., Davies F., Woodhead J.S. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Arch Surg 1995; 130 (6): 643–648.

Neubauer E., Neubauer N., Ritz E., Dreikorn K., Krause K.H. Bone mineral content after renal transplantation. Placebo-controlled prospective study with 1,25-dihydroxy vitamin D3. Klin Wochenschr 1984; 62 (2): 93–96.

Neumann D.R., Esselstyn C.B. Jr., Madera A., Wong C.O., Lieber M. Parathyroid detection in secondary hyperparathyroidism with 123I/99mTc-sestamibi subtraction single photon emission computed tomography. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83 (11): 3867–3871.

Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. Stat Med 1998; 17 (8): 857–872.

Nichols P., Owen J.P., Ellis H.A., Farndon J.R., Kelly P.J., Ward M.K. Parathyroidectomy in chronic renal failure: A nine-year follow-up study. Q J M 1990; 77 (283): 1175–1193.

Nielsen H.E. Bone mineral content in renal transplant patients. Clin Nephrol 1978; 10 (5): 196–200.

Nielsen H.E., Melsen F., Lund B., Sorensen O.H., Christensen M.S. Serum-25-hydroxycholecalciferol and renal osteodystrophy [letter]. Lancet 1977 Apr 2; 1 (8014): 754–755.

Nilsson P., Danielson B.G., Grefberg N., Wide L. Secondary hyperparathyroidism in diabetic and nondiabetic patients on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Scand J Urol Nephrol 1985; 19 (1): 59–65.

Nilsson P., Melsen F., Malmaeus J., Danielson B.G., Mosekilde L. Relationships between calcium and phosphorus homeostasis, parathyroid hormone levels, bone aluminum, and bone histomorphometry in patients on maintenance hemodialysis. Bone 1985; 6 (1): 21–27.

Nisbet A.P., Shaw P., Taube D., Edwards S., Maisey M.N., Mashiter G. 51Cr-EDTA/99Tcm-MDP ratio: A simple non-invasive method for assessing renal osteodystrophy. Br J Radiol 1989; 62 (737): 438–442.

Nishitani H., Yamakawa M., Nishizawa Y., Morii H. Bone mineral loss in patients on maintenance hemodialysis with hyperphosphatemia treated with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium carbonate. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1991; 37 Suppl: S113–S118.

Nishiyama K., Okinaga A. Osteonecrosis after renal transplantation in children. Clin Orthop 1993; (295): 168–171.

Nomoto Y., Kawaguchi Y., Ohira S., Yuri T., Kubo H., Kubota M., Nihei H., Nakao T., Hara S., Nakamoto M. et al. Carpal tunnel syndrome in patients undergoing CAPD: A collaborative study in 143 centers. Am J Nephrol 1995; 15 (4): 295–299.

Nordal K.P., Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67 (5): 929–936.

Noree L.O., Bergstrom J. Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino acids. II. Clinical results of long-term treatment. Clin Nephrol 1975; 3 (5): 195–203.

Norman M.E., Mazur A.T., Borden S. 4th, Gruskin A., Anast C., Baron R., Rasmussen H. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. J Pediatr 1980 Aug 1; 97 (2): 226–232.

O'Leary D.P., White H.J. Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77 (2): 97–101.

O'Riordan J.L., Page J., Kerr D.N., Walls J., Moorhead J., Crockett R.E., Franz H., Ritz E. Hyperparathyroidism in chronic renal failure and dialysis osteodystrophy. Q J M 1970; 39 (155): 359–376.

Oda H., Yorioka N., Takemasa A., Shigemoto K., Harada S., Ito T., Masaki T., Yamakido M. Renal osteodystrophy in hemodialysis patients. Hiroshima J Med Sci 1995; 44 (3): 83–88.

Offermann G., von Herrath D., Schaefer K. Serum 25-hydroxycholecalciferol in uremia. Nephron 1974; 13 (4): 269–277.

Ohashi K., Hara M., Kawai R., Ogura Y., Honda K., Nihei H., Mimura N. Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. Kidney Int 1992; 41 (6): 1646–1652.

Olaizola I., Zingraff J., Heuguerot C., Fajardo L., Leger A., Lopez J., Acuna G., Petraglia A., Alvarez A., Caorsi H., Drueke T., Ambrosoni P. [(99m)Tc]-sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (8): 1201–1206. [(99m)Tc]

Onishi S., Andress D.L., Maloney N.A., Coburn J.W., Sherrard D.J. Beta 2-microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. Kidney Int 1991; 39 (5): 990–995.

Ott S.M., Andress D.L., Nebeker H.G. et al. Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. Kidney Int 1986; 28 (Suppl 18): S108–S113.

Otte K.E., Lillevang S.T., Rasmussen A.G., Christensen H.K., Pedersen F.B. Acetate or bicarbonate for haemodialysis: A randomised, double-blind controlled trial. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (11): 931–936.

Ouseph R., Leiser J.D., Moe S.M. Calcitriol and the parathyroid hormone-ionized calcium curve: A comparison of methodologic approaches. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (3): 497–505.

Owen J.P., Parnell A.P., Keir M.J., Ellis H.A., Wilkinson R., Ward M.K., Elliott R.W. Critical analysis of the use of skeletal surveys in patients with chronic renal failure. Clin Radiol 1988; 39 (6): 578–582.

Pagel M.D., Ahmad S., Vizzo J.E., Scribner B.H. Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis. Kidney Int 1982; 21 (3): 513–518.

Panczyk-Tomaszewska M., Ziolkowska H., Debinski A., Sieniawska M. Vitamin D metabolite requirements in dialysed children receiving recombinant human growth hormone. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (3): 375–378.

Panichi V., Andreini B., Bianchi Am., Parrini M., Ferdeghini M., Finato V., Giovannini L., Migliori M., De Pietro S., Palla R. Calcitriol therapy in predialytic secondary hyperparathyroidism: Effects of oral pulses versus a daily oral regimen. J Nephrol 1995; 8 (4): 206–209.

Panichi V., Andreini B., De Pietro S., Migliori M., Taccola D., Giovannini L., Ferdeghini M., Palla R. Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. Clin Nephrol 1998; 49 (4): 245–250.

Papadakis J., Brown C.B., Cameron J.S., Adu D., Bewick M., Donaghey R., Ogg C.S., Rudge C., Williams D.G., Taube D. High versus 'low' dose corticosteroids in recipients of cadaveric kidneys: prospective controlled trial. Br Med J (Clin Res Ed) 1983 Apr 2; 286 (6371): 1097–1100.

Parker C.R., Freemont A.J., Blackwell P.J., Grainge M.J., Hosking D.J. Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. J Bone Miner Res 1999; 14 (11): 1943–1951.

Pascual N., Andrea C., Zaleski M., Hernandez J., Goicoechea M. Incidence of hypercalcaemia in haemodialysis patients. EDTNA ERCA J 1997; 23 (3): 48–50.

Passlick J., Wilhelm M., Busch T., Grabensee B., Ohnesorge F.K. Calcium alginate, an aluminum-free phosphate binder, in patients on CAPD. Clin Nephrol 1989; 32 (2): 96–100.

Patton P.R., Pfaff W.W. Aseptic bone necrosis after renal transplantation. Surgery 1988; 103 (1): 63–68.

Paunier L., Salusky I.B., Slatopolsky E., Kangarloo H., Kopple J.D., Horst R.L., Coburn J.W., Fine R.N. Renal osteodystrophy in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pediatr Res 1984; 18 (8): 742–747.

Pazianas M., Ciacci C., Eastwood J.B., Macrae K.D., Phillips M.E. Long term oral calcitriol in patients on chronic hemodialysis. J Nephrol 1995; 8 (1): 45–52.

Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S., Sherrard D. Renal osteodystrophy in diabetic patients. Kidney Int 1993; 44 (1): 159–164.

Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S., Sherrard D. Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariant analysis. J Bone Miner Res 1995; 10 (1): 149–156.

Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Sherrard D., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S. Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. Kidney Int 1992; 41 (5): 1374–1382.

Peng S.J., Yang C.S., Ferng S.H., Chen L.Y. A crossover comparison of intermittent oral and intravenous administration of calcitriol on the parathyroid hormone concentration in hemodialysis patients. Miner Electrolyte Metab 1997; 23 (1): 13–18.

Petersen J., Moore R.M. Jr., Kaczmarek R.G., Singh B., Yeh I., Hamburger S., Kankam M. The effects of reprocessing cuprophane and polysulfone dialyzers on beta 2-microglobulin removal from hemodialysis patients [published erratum appears in Am J Kidney Dis 1991; 18 (1): 144]. Am J Kidney Dis 1991; 17 (2): 174–178.

Petersen L.J., Rudnicki M., Hojsted J. Long-term oral calcium supplementation reduces diastolic blood pressure in end stage renal disease. A randomized, double-blind, placebo controlled study. Int J Artif Organs 1994; 17 (1): 37–40.

Pflanz S., Henderson I.S., McElduff N., Jones M.C. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1994; 9 (8): 1121–1124.

Pichette V., Bonnardeaux A., Prudhomme L., Gagne M., Cardinal J., Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. Am J Kidney Dis 1996; 28 (1): 105–114.

Pierides A.M., Simpson W., Stainsby D., Alvarez-ude F., Uldall P.R. Avascular necrosis of bone following renal transplantation. Q J M 1975; 44 (175): 459–480.

Pietila K., Mustonen J., Morsky P., Seppala E., Pasternack A., Koivula T. Effect of one haemodialysis treatment on the plasma concentrations of intact parathyroid hormone and ionised calcium: Usefulness of end-dialysis values in evaluating the suppressibility of hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (2): 115–118.

Piraino B., Bernardini J., Holley J., Johnston J.R., Perlmutter J.A., Martis L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 mEq/l calcium dialysate. Clin Nephrol 1992; 37 (1): 48–51.

Piraino B., Chen T., Cooperstein L., Segre G., Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin Nephrol 1988; 30 (2): 57–62.

Piraino B., Chen T., Puschett J.B. Elevated bone aluminum and suppressed parathyroid hormone levels in hypercalcemic dialysis patients. Am J Nephrol 1989; 9 (3): 190–197.

Pitts T.O., Piraino B.H., Mitro R., Chen T.C., Segre G.V., Greenberg A., Puschett J.B. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67 (5): 876–881.

Pizzarelli F., Fabrizi F., Postorino M., Curatola G., Zoccali C., Maggiore Q. Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients. Nephron 1993; 63 (4): 384–389.

Plante G.E. Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. Kidney Int Suppl 1989; 27: S128–S132.

Pons F., Torregrosa J.V., Vidal-Sicart S., Sabater L., Fuster D., Fernandez-Cruz L., Herranz R. Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med 1997; 24 (12): 1494–1498.

Ponticelli C., Civati G., Tarantino A., Quarto di Palo F., Corbetta G., Minetti L., Vegeto A., Belli L. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (5): 792–797.

Popovtzer M.M., Levi J., Bar-Khayim Y., Shasha S.M., Boner G., Bernheim J., Chaimovitz C., Rubinger D., Gafter U., Gazit D., Edelstein S., Slatopolsky E. Assessment of combined 24,25 (OH)D and 1a (OH)D therapy for bone disease in dialysis patients. Bone 1992; 13 (5): 369–377.

Popovtzer M.M., Massry S.G., Makoff D.L., Maxwell M.H., Kleeman C.R. Renal handling of phosphate in patients with chronic renal failure. The role of variations in serum phosphorus and parathyroid activity. Isr J Med Sci 1969; 5 (5): 1018–1023.

Popovtzer M.M., Michael U.F., Johnson-Dial K.S., Ronstadt C., Nelson D., Ogden D.A. Dietary calcium deprivation and secondary hyperparathyroidism in patients treated with chronic dialysis. Miner Electrolyte Metab 1986; 12 (5–6): 298–302.

Potter D.E., Genant H.K., Salvatierra O. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. Am J Dis Child 1978; 132 (11): 1125–1129.

Prince R.L., Hutchison B.G., Kent J.C., Kent G.N., Retallack R.W. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. Kidney Int 1988; 33 (3): 722–728.

Przedlacki J., Manelius J., Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. Nephron 1995; 69 (4): 433–437.

Punch J.D., Merion R.M., Thompson N.W. Hyperparathyroidism associated with end stage renal disease and transplantation. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 39–41.

Punch J.D., Thompson N.W., Merion R.M., Van Heerden J.A., Schulak J.A., Berne T.V. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients: A 25-year single-center experience. Arch Surg 1995; 130 (5): 538–543.

Qi Q., Monier-Faugere M.C., Geng Z., Malluche H.H. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 1995; 26 (4): 622–631.

Quarello F., Bonello F., Boero R., Maffei S., Beltrame G., Belardi P., Scalzo B., Guarena C., Piccoli G., Piccoli G. CAPD in a large population: A 7-year experience. Adv Perit Dial 1989; 5: 56–62.

Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75 (1): 145–150.

Radke H.M., Sherrard D.J., Baylink D.J. Near-total parathyroidectomy in chronic dialysis patients. Am Surg 1976; 42 (7): 463–466.

Rault R. Optimal dialysate bicarbonate during hemodialysis. ASAIO Trans 1991; 37 (3): M372–M373.

Recker R., Schoenfeld P., Letteri J., Slatopolsky E., Goldsmith R., Brickman A. The efficacy of calcifediol in renal osteodystrophy. Arch Intern Med 1978; 138 Spec No: 857–863.

Recker R.R., Saville P.D. Calcium absorption in renal failure: Its relationship to blood urea nitrogen, dietary calcium intake, time on dialysis, and other variables. J Lab Clin Med 1971; 78 (3): 380–388.

Reduction of dietary protein and phosphorus in the Modification of Diet in Renal Disease Feasibility Study. The MDRD Study Group. J Am Diet Assoc 1994; 94 (9): 986–990; quiz 991–992.

Reichel H., Deibert B., Schmidt-Gayk H., Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1991; 6 (3): 162–169.

Renaud H., Atik A., Herve M., Moriniere P., Hocine C., Belbrik S., Fournier A. Evaluation of vascular calcinosis risk factors in patients on chronic hemodialysis: Lack of influence of calcium carbonate. Nephron 1988; 48 (1): 28–32.

Ribeiro S., Ramos A., Brandao A., Rebelo J.R., Guerra A., Resina C., Vila-Lobos A., Carvalho F., Remedio F., Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (8): 2037–2040.

Rickers H., Christiansen C., Christensen P., Christensen M., Rodbro P. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. Nephron 1985; 39 (3): 267–271.

Rickers H., Christiansen C., Christensen P. et al. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. Nephron 1985; 39 (3): 267–271.

Ring T., Nielsen C., Andersen S.P., Behrens J.K., Sodemann B., Kornerup H.J. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic haemodialysis: A controlled study. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (4): 341–346.

Ringe J.D., Dorst A., Kipshoven C., Rovati L.C., Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporos Int 1998; 8 (1): 47–52.

Risler T., Braun N., Hanel K.D., Kuhlmann U., Skroch D., Muller G.A. Do different dialysis-membranes affect Beta 2-microglobulin kinetics during chronic hemodialysis. Int J Artif Organs 1994; 17 (11): 581–584.

Ritz E., Kuster S., Schmidt-Gayk H., Stein G., Scholz C., Kraatz G., Heidland A. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (12): 2228–2234.

Ritz E., Mehls O., Bommer J., Schmidt-Gayk H., Fiegel P., Reitinger H. Vascular calcifications under maintenance hemodialysis. Klin Wochenschr 1977; 55 (8): 375–378.

Ritz E., Prager P., Krempien B., Bommer J., Malluche H.H., Schmidt-Gayk H. Skeletal X-ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. Kidney Int 1978; 13 (4): 316–323.

Rix M., Andreassen H., Eskildsen P., Langdahl B., Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. Kidney Int 1999; 56 (3): 1084–1093.

Rizzelli S., Alfonso L., Corliano C., Patruno P., Sozzo E., Mastrangelo F. Biofiltration with bicarbonate as dialysate buffer. Int J Artif Organs 1986; 9 Suppl 3: 55–56.

Rodriquez J.M., Tezelman S., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Higgins C., Morita E., Dowd C.F., Clark O.H. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. Arch Surg 1994; 129 (8): 870–875.

Romanini D., Gazo A., Bellazzi R., de Vincenzi A., Nai M., Santagostino M. Long-term effect of oral calcitriol single weekly pulse in CAPD and in HD. Adv Perit Dial 1994; 10: 267–269.

Rosman J.B., Donker A.J., Meijer S., Sluiter W.J., Piers-Becht T.P., van der Hem G.K. Two years' experience with protein restriction in chronic renal failure. Contrib Nephrol 1986; 53: 109–120.

Rosman J.B., Langer K., Brandl M., Piers-Becht T.P., van der Hem G.K., ter Wee P.M., Donker A.J. Protein-restricted diets in chronic renal failure: A four year follow-up shows limited indications. Kidney Int Suppl 1989; 27: S96–S102.

Rostaing L., Moreau-Gaudry X., Baron E., Cisterne J.M., Monrozies-Bernadet P., Durand D. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. Clin Nephrol 1997; 47 (4): 248–255.

Rostand S.G., Sanders C., Kirk K.A., Rutsky E.A., Fraser R.G. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. Am J Med 1988; 85 (5): 651–657.

Rothmund M., Wagner P.K. Total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. A one- to six-year follow-up. Ann Surg 1983; 197 (1): 7–16.

Rothmund M., Wagner P.K., Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: A randomized trial. World J Surg 1991; 15 (6): 745–750.

Roxe D.M., Mistovich M., Barch D.H. Phosphate-binding effects of sucralfate in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1989; 13 (3): 194–199.

Rubin L.A., Fam A.G., Rubenstein J., Campbell J., Saiphoo C. Erosive azotemic osteoarthropathy. Arthritis Rheum 1984; 27 (10): 1086–1094.

Ruderman R.J., Poehling G.G., Gray R., Nardone M., Goodman W., Seigler H.F. Orthopedic complications of renal transplantation in children. Transplant Proc 1979; 11 (1): 104–106.

Rudnicki M., Hojsted J., Petersen L.J., Sorensen H.A., Hyldstrup L., Transbol I. Oral calcium effectively reduces parathyroid hormone levels in hemodialysis patients: A randomized double-blind placebo-controlled study. Nephron 1993; 65 (3): 369–374.

Rudnicki M., Hyldstrup L., Petersen L.J., Hojsted J., Transbol I. Effect of oral calcium on noninvasive indices of bone formation and bone mass in hemodialysis patients: A randomized double-blind placebo-controlled study. Miner Electrolyte Metab 1994; 20 (3): 130–134.

Rudnicki M., McNair P., Transbol I., Nielsen B. Lack of relationship between parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in chronic renal failure. Nephron 1991; 58 (2): 144–149.

Ruedin P., Rizzoli R., Slosman D., Leski M., Bonjour J.P. Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-stage renal failure. Kidney Int 1994; 45 (1): 245–252.

Rushe H., Ugee H.M. Assessing adherence to dietary recommendations for hemodialysis patients: The Renal Adherence Attitudes Questionnaire (RAAQ) and the Renal Adherence Behaviour Questionnaire (RABQ). J Psychosom Res 1998; 45 (2): 149–157.

Rutter M. Behavioral studies: Questions and findings on the concept of a distinctive syndrome, in Rutter M. (ed): Developmental Neuropsychology. New York, NY, Guilford Press, 1983, pp 259–279.

Saha H., Pietila K., Mustonen J., Pasternack A., Morsky P., Seppala E., Reinikainen P. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Am J Nephrol 1991; 11 (6): 465–469.

Salusky I.B., Coburn J.W., Brill J., Foley J., Slatopolsky E., Fine R.N., Goodman W.G. Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. Kidney Int 1988; 33 (5): 975–982.

Salusky I.B., Coburn J.W., Foley J., Nelson P., Fine R.N. Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminum levels after discontinuation of aluminum-containing gels in children receiving dialysis. J Pediatr 1986; 108 (5 Pt 1): 767–770.

Salusky I.B., Goodman W.G., Kuizon B.D. Consequences of intermittent calcitriol therapy in pediatric patients with secondary hyperparathyroidism. Perit Dial Int 1999; 19 Suppl 2: S441–S444.

Salusky I.B., Kuizon B.D., Belin T.R., Ramirez J.A., Gales B., Segre G.V., Goodman W.G. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: A comparison between oral and intraperitoneal administration. Kidney Int 1998; 54 (3): 907–914.

Salusky I.B., Ramirez J.A., Oppenheim W., Gales B., Segre G.V., Goodman W.G. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. Kidney Int 1994; 45 (1): 253–258.

Sanchez C., Bajo A., Selgas R., Mate A., Millan I., Martinez E., Lopez-Barea F. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. Am J Kidney Dis 2000; 36 (5): 953–961.

Sanders C., Frank M.S., Rostand S.G., Rutsky E.A., Barnes G.T., Fraser R.G. Metastatic calcification of the heart and lungs in end-stage renal disease: Detection and quantification by dual-energy digital chest radiography. AJR Am J Roentgenol 1987; 149 (5): 881–887.

Santiago-Delpin E. Outcome of young and elderly diabetic patients on ambulatory peritoneal dialysis: The experience of a community hospital in Puerto Rico [editorial; comment]. P R Health Sci J 1996; 15 (2): 83–84.

Santoro A., Ferrari G., Bolzani R., Spongano M., Zucchelli P. Regulation of base balance in bicarbonate hemofiltration. Int J Artif Organs 1994; 17 (1): 27–36.

Sarkozi L., Szabo A. Effect of hemodialysis on the distribution of phosphates in blood. Clin Physiol Biochem 1989; 7 (3–4): 184–188.

Scalamogna A., Imbasciati E., De Vecchi A., Castelnovo C., Pagliari B., De Cristofaro V., Ponticelli C. Beta-2 microglobulin in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. Perit Dial Int 1989; 9 (1): 37–40.

Schaadt O., Tougaard L. The degree of bone mineralization in chronic renal failure estimated from phosphorus/hydroxyproline ratio in bone biopsies. Acta Med Scand 1975; 198 (1–2): 91–93.

Schaeffer J., Ehlerding G., Floge J., Koch K.M., Shaldon S. Beta 2-microglobulin amyloidosis: Why and how to look for it. Clin Nephrol 1995; 44 Suppl 1: S3–S9.

Schaffer J., Burchert W., Floege J., Gielow P., Kionka C., Linke R.P., Weiss E.H., Shaldon S., Koch K.M. Recombinant

versus natural human 111In-beta2-microglobulin for scintigraphic detection of abeta2m amyloid in dialysis patients. Kidney Int 2000; 58 (2): 873–880.

Scheumann G.F., Finkemeyr S.H., Nonnast-Daniel B., Dralle H., Pichlmayr R. Surgical approach to parathyroid hyperplasia in secondary HPT – The Hannover experience. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 42–43.

Scheumann G.F., Holch M., Nerlich M.L., Brandis A., Ostertag H., Tscherne H. Pathological fractures and lytic bone lesion of the femoral neck associated with beta 2-microglobulin amyloid deposition in long-term dialysis patients. Arch Orthop Trauma Surg 1991; 110 (2): 93–97.

Schiffl H., D'Agostini B., Held E. Removal of beta 2-microglobulin by hemodialysis and hemofiltration: A four year follow up. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992; 20 (5): 1223–1232.

Schiffl H., Fischer R., Lang S.M., Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: Effects of biocompatibility and flux. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (6): 840–845.

Schmicker R., Froehling P.T., Goetz K.H., Kaschube I., Rakette I., Vetter K. Influence of low protein diet supplemented with amino acids and keto acids on the progression of chronic renal failure. Contrib Nephrol 1986; 53: 121–127.

Schmicker R., Vetter K., Lindenau K., Frohling P.T., Kokot F. Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation. Infusionsther Klin Ernahr 1987; 14 (Suppl 5): 34–38.

Schmid T., Muller P., Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: A retrospective analysis of long-term outcome. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (11): 2393–2396.

Schmidt-Gayk H., Stengel R., Haueisen H., Hufner M., Ritz E., Jakobs K.H. Hyperparathyoidism: Influence of glomerular filtration rate on urinary excretion of cyclic AMP. Klin Wochenschr 1977; 55 (6): 275–281.

Schmidt S., Chudek J., Karkoszka H., Heemann U., Reichel H., Rambausek M., Kokot F., Ritz E. The BsmI vitamin D-receptor polymorphism and secondary hyperparathyroidism [letter]. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (8): 1771–1772.

Schuster V.L., Seldin D.W. Renal clearance, in Seldin D.W., Giebisch G. (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Vol. 1. New York, NY, Raven Press, 1985, pp 365–395.

Schwarz A., Keller F., Seyfert S., Poll W., Molzahn M., Distler A. Carpal tunnel syndrome: A major complication in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 1984; 22 (3): 133–137.

Schwarz Lausten G., Steen Jensen J., Olgaard K. Necrosis of the femoral head after renal transplantation. Acta Orthop Scand 1988; 59 (6): 650–654.

Sebert J.L., Fardellone P., Noel C., Cohen-Solal M., Bellony R., Marie A., Fournier A. Bone biopsy studies in the diagnosis and treatment of renal osteodystrophy. Contrib Nephrol 1988; 64: 49–57.

Serrano S., Marinoso M.L., Torres A., Lorenzo V., Keysers U., Lloreta J., Nacher M., Garcia C., Ballester J., Diez A., Aubia J. Osteoblastic proliferation in bone biopsies from patients with end-stage chronic renal failure. J Bone Miner Res 1997; 12 (2): 191–199.

Sethi D., Gower P.E. Dialysis arthropathy, β-microglobulin and the effect of dialyser membrane. Nephrol Dial Transplant 1988; 3 (6): 768–772.

Sethi D., Naunton Morgan T.C., Brown E.A., Jewkes R.F., Gower P.E. Technetium-99-labelled methylene diphosphonate uptake scans in patients with dialysis arthropathy. Nephron 1990; 54 (3): 202–207.

Setterberg L., Sandberg J., Elinder C.G., Nordenstrom J. Bone demineralization after renal transplantation: Contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (9): 1825–1828.

Sharman V.L., Abrams S.M., Adami S., Cattell W.R., Chaput de Saintonge D.M., Greenwood R.N., Goodwin F.J., Hately W., Hattersley L.A., Marsh F.P., Morgan A.G., Muir J.W., O'Riordan J.L., Papapoulos S.E., Revell P., Tucker A.K., Baker L.R. Controlled trial of calcitriol in the prevention of bone disease in haemodialysed patients. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 19: 287–292.

Sharman V.L., Brownjohn A.M., Goodwin F.J., Hately W., Manning RM., O'Riordan J.H., Papapoulos S.E., Marsh F.P. Long-term experience of alfacalcidol in renal osteodystrophy. Q J M 1982 Summer; 51 (203): 271–278.

Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y., Maloney N.A., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.S., Segre G.V. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – An evolving disorder. Kidney Int 1993; 43 (2): 436–442.

Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y., Maloney N.A., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.S., Segre G.V. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – An evolving disorder. Kidney Int 1993; 43 (2): 436–442.

Shields R.K., Cook T.M. Effect of seat angle and lumbar support on seated buttock pressure. Phys Ther 1988; 68 (11): 1682–1686.

Shimamatsu K., Maeda T., Harada A., Nishitani H., Onoyama K., Fujimi S., Omae T. 1-year controlled trial of 1 alpha-hydroxycholecalciferol in patients on maintenance hemodialysis. Nephron 1981; 28 (2): 70–75.

Shin S.K., Kim D.H., Kim H.S., Shin K.T., Ma K.A., Kim S.J., Kwak Y.S., Ha S.K., Sherrard D.J. Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients: Ethnic difference? Perit Dial Int 1999; 19 (Suppl 2): S402–S407.

Shiota E., Matsumoto Y., Nakamoto M. Open surgical treatment for dialysis-related arthropathy in the shoulder. J Shoulder Elbow Surg 2000; 9 (2): 89–92.

Siede W.H., Seiffert U.B., Bundschuh F., Malluche H.H., Schoeppe W. Alkaline phosphatase bone isoenzyme activity in serum in various degrees of micromorphometrically assessed renal osteopathy. Clin Nephrol 1980; 13 (6): 277–281.

Simpson W., Ellis H.A., Kerr D.N., McElroy M., McNay R.A., Ppeart K.N. Bone disease in long-term haemodialysis: The association of radiological with histological abnormalities. Br J Radiol 1976; 49 (578): 105–110.

Sivula A., Kuhlback B., Kock B., Kahri A., Wallenius M., Edgren J. Parathyroidectomy in chronic renal failure. Acta Chir Scand 1979; 145 (1): 19–25.

Skroeder N.R., Jacobson S.H., Holmquist B., Kjellstrand P., Kjellstrand C.M. Beta 2-microglobulin generation and removal in long slow and short fast hemodialysis. Am J Kidney Dis 1993; 21 (5): 519–526.

Slatopolsky E., Robson A.M., Elkan I., Bricker N.S. Control of phosphate excretion in uremic man. J Clin Invest 1968; 47 (8): 1865–1874.

Slatopolsky E.A., Burke S.K., Dillon M.A., Bolin P., Boren K., Burke K., Al Dillon M., Domoto D.T., Golper T.A., Jones F., Kaupke C.J., Levinson R., Marx M.A., Mattern W., Paller M.S., Sirmon M.D., Slatopolsky E., Stoltz R., Wagner J., Weinberg M., Wilkes B., Wombolt D., Van Gelder J. RenaGel a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. Kidney Int 1999; 55 (1): 299–307.

Slavotinek J.P., Coates P.T., McDonald S.P., Disney A.P., Sage M.R. Shoulder appearances at MR imaging in long-term dialysis recipients. Radiology 2000; 217 (2): 539–543.

Smets Y.F., van der Pijl J.W., de Fijter J.W., Ringers J., Lemkes H.H., Hamdy N.A. Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (5): 1250–1255.

Smith A.J., Faugere M.C., Abreo K., Fanti P., Julian B., Malluche H.H. Aluminum-related bone disease in mild and advanced renal failure: Evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis. Am J Nephrol 1986; 6 (4): 275–283.

Solal M.E., Sebert J.L., Boudailliez B., Marie A., Moriniere P., Gueris J., Bouillon R., Fournier A. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73 (3): 516–524.

Somer E., Tucker C.M. Patient life engagement, spouse marital adjustment, and dietary compliance of hemodialysis patients. J Compliance Health Care 1988; 3 (1): 57–65.

Sommer R., Valen G.J., Ori Y., Weinstein T., Katz M., Hendel D., Korzets A. Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. J Ultrasound Med 2000; 19 (11): 765–770.

Spelsberg F. Experiences in transplantation of parathyroid tissue on the shunt-arm (secondary/tertiary hyperparathyroidism). Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 44–45.

St. John A., Thomas M., Dick I., Young P., Prince R.L. Parathyroid function in mild to moderate renal failure: Evaluation by oral calcium suppression test. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78 (6): 1436–1438.

Stamatakis M.K., Pecora P.G., Gunel E. Factors influencing adherence in chronic dialysis patients with hyperphosphatemia. J Renal Nutr 1997; 7 (3): 144–148.

Stanbury S.W., Lumb G.A. Parathyroid function in chronic renal failure. A statistical survey of the plasma biochemistry in azotaemic renal osteodystrophy. Q J M 1966; 35 (137): 1–23.

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (ed 2). New York, NY, Academic Press, 1988, 567 p.

Stehman-Breen C.O., Sherrard D., Walker A., Sadler R., Alem A., Lindberg J. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 1999; 33 (5): 941–946.

Stehman-Breen C.O., Sherrard D.J., Alem A.M., Gillen D.L., Heckbert S.R., Wong C.S., Ball A., Weiss N.S. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 58 (5): 2200–2205.

Stein A., Baker F., Moorhouse J., Walls J. Peritonitis rate: Traditional versus low calcium dialysate. Am J Kidney Dis 1995; 26 (4): 632–633.

Stein A., Moorhouse J., Iles-Smith H., Baker F., Johnstone J., James G., Troughton J., Bircher G., Walls J. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. Kidney Int 1997; 52 (4): 1089–1095.

Stein G., Schneider A., Thoss K., Ritz E., Linke R.P., Schaefer K., Sperschneider H., Abendroth K., Funfstuck R. Beta-2-microglobulin-derived amyloidosis: Onset, distribution and clinical features in 13 hemodialysed patients. Nephron 1992; 60 (3): 274–280.

Stein M.S., Packham D.K., Ebeling P.R., Wark J.D., Becker G.J. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 28 (4): 515–522.

Stim J.A., Lowe J., Arruda J.A., Dunea G. Once weekly intravenous calcitriol suppresses hyperparathyroidism in hemodialysis patients. ASAIO J 1995 Jul-Sep; 41 (3): M693–M698.

Stracke S., Jehle P.M., Sturm D., Schoenberg M.H., Widmaier U., Beger H.G., Keller F. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. Am J Kidney Dis 1999; 33 (2): 304–311.

Sugimoto K., Dohi Y., Dohi K., Yonemasu K., Fujimoto J., Kanauchi M., Yamanaka F., Moriyama T., Ishikawa H. Serum levels of bone Gla-protein in normal humans and in patients with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1987; 13 (3): 152–157.

Sulkova S., Valek A. Aluminum elimination in patients receiving regular dialysis treatment for chronic renal failure. Trace Elem Med 1991; 8 (Suppl 1): S26–S30.

Summers G.W. Parathyroid update: A review of 220 cases. Ear Nose Throat J 1996; 75 (7): 434–439.

Susanna F., Borsato N., Rossi B., Minello S., Ferlin G., Cascone C. Treatment of secondary hyperparathyroidism with low dose intermittent calcitriol in hemodialysis patients. Imaging and cost analysis. ASAIO J 1995; 41 (3): M688–M693.

Suzuki M., Hirasawa Y. Correction of metabolic acidosis and changes in plasma acetate levels in acetate and bicarbonate dialyses and acetate-free biofiltration. Contrib Nephrol 1994; 108: 114–120.

Suzuki M., Hirasawa Y. Renal osteodystrophy in early chronic renal failure. Contrib Nephrol 1980; 22: 28–38.

Swanson M.R., Biggers J.A., Remmers A.R. Jr., Sarles H.E., Nelson R.M., Fish J.C. Results of parathyroidectomy for autonomous hyperparathyroidism. Arch Intern Med 1979; 139 (9): 989–991.

Sy W.M., Mittal A.K. Bone scan in chronic dialysis patients with evidence of secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. Br J Radiol 1975; 48 (575): 878–884.

Tagami T., Sakuma H., Matsumura K., Takeda K., Mori S., Takeuchi T., Nakano T. Evaluation of altered myocardial high energy phosphate metabolism in patients on maintenance dialysis using phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. Invest Radiol 1998; 33 (3): 171–176.

Tagliabue J., Farina M., Imbasciati E., Vergani C., Annoni G. BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene in hyperparathyroid or hypoparathyroid dialysis patients. Am J Clin Pathol 1999; 112 (3): 366–370.

Takagi H., Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Numano M., Uchida K. Experiences of total parathyroidectomy with forearm autografts for 254 patients with renal hyperparathyroidism. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 28–32.

Takagi H., Tominaga Y., Tanaka Y., Uchida K., Orihara A., Yamada N., Kawai M., Hayashi S., Taira N., Kano T. Total

parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Ann Surg 1988; 208 (5): 639–644.

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Ishii T., Morimoto T., Yasue M. Preoperative diagnosis of secondary hyperparathyroidism using computed tomography. J Comput Assist Tomogr 1982; 6 (3): 527–528.

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Kano T., Kawai M., Morimoto T. Comparison of imaging methods for diagnosing enlarged parathyroid glands in chronic renal failure. J Comput Assist Tomogr 1985; 9 (4): 733–737.

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Kawai M., Kano T., Funahashi H., Mizuno S. Evaluation of image-diagnosing methods of enlarged parathyroid glands in chronic renal failure. World J Surg 1986; 10 (4): 605–611.

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Kawai M., Kano T., Morimoto T. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Ann Surg 1984; 200 (1): 18–23.

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Morimoto T., Yasue M. Image diagnosis of parathyroid glands in chronic renal failure. Ann Surg 1983; 198 (1): 74–79.

Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hidai H. Sonography for early diagnosis of enlarged parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. AJR Am J Roentgenol 1987; 148 (5): 911–914.

Talalaj M., Gradowska L., Marcinowska-Suchowierska E., Durlik M., Gaciong Z., Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. Transplant Proc 1996; 28 (6): 3485–3487.

Tamanaha K., Mak R.H., Rigden S.P., Turner C., Start K.M., Haycock G.B., Chantler C. Long-term suppression of hyperparathyroidism by phosphate binders in uremic children. Pediatr Nephrol 1987; 1 (2): 145–149.

Tamarozzi R., Bedani P.L., Scutellari P.N. et al. Periosteal new bone in uraemic osteodystrophy. Skeletal Radiol 1984; 11 (1): 50–53.

Tan C.C., Harden P.N., Rodger R.S., Rowe P.A., Spooner R.J., Junor B.J., Briggs J.D. Ranitidine reduces phosphate binding in dialysis patients receiving calcium carbonate. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (5): 851–853.

Tanaka Y., Seo H., Tominaga Y., Funahashi H., Matsui N., Takagi H. Factors related to the recurrent hyperfunction of autografts after total parathyroidectomy in patients with severe secondary hyperparathyroidism. Surg Today 1993; 23 (3): 220–227.

Tanaka Y., Tominaga Y., Funahashi H., Sato K., Numano M., Takagi H. Preoperative localization studies in secondary hyperplasia. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 14–16.

Tatler G.L., Baillod R.A., Varghese Z., Young W.B., Farrow S., Wills M.R., Moorhead J.F. Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. Br Med J 1973; 4 (888): 315–319.

Taylor A., Norman M.E. Vitamin D metabolite profiles in moderate renal insufficiency of childhood. Pediatr Nephrol 1988; 2 (4): 453–459.

Taylor J., Gunn A., Mactier R.A., Henderson I.S., Stewart W.K. Parathyroidectomy in uraemic hyperparathyroidism: A clinical study. Scott Med J 1992; 37 (1): 18–21.

Tessitore N., Venturi A., Adami S., Roncari C., Rugiu C., Corgnati A., Bonucci E., Maschio G. Relationship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. Miner Electrolyte Metab 1987; 13 (1): 38–44.

Tielemans C., Boelaert J., Vergauwe P., van Roost G., Segaert M., van Frachen B., Lenclud C. Deferoxamine does not increase the risk for bacteremia in hemodialysis patients. Nephron 1989; 53 (3): 276–277.

Tielemans C., Dratwa M., Bergmann P. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs haemodialysis = a lesser risk of amyloidosis? Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 291–294.

Togashi K., Takahashi N., Ando K., Tsukamoto Y., Marumo F. Comparison of different parathyroid hormone radioimmunoassays in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. Int J Artif Organs 1990; 13 (2): 77–82.

Tomic Brzac H., Pavlovic D., Halbauer M., Pasini J. Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (1): 45–50.

Tominaga Y. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. Am J Med Sci 1999; 317 (6): 390–397.

Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y., Uchida K., Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Semin Surg Oncol 1997 Mar-Apr; 13 (2): 87–96.

Tominaga Y., Sato K., Numano M., Tanaka Y., Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Asian J Surg 1994; 17 (2): 121–126.

Torregrosa J.V., Ybarra J., Moreno A., Pons F., Oppenheimer F., Torres A. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in patients on hemodialysis. Nephron 2000; 84 (4): 381–382.

Torres A., Lorenzo V., Gonzalez-Posada J.M. Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. Nephron 1986; 44 (4): 282–287.

Torres A., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriguez J.C., Concepcion M.T., Rodriguez A.P., Hernandez A., de Bonis E., Darias E., Gonzalez-Posada J.M. et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int 1995; 47 (5): 1434–1442.

Torres A., Machado M., Concepcion M.T., Martin N., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriguez A.P., Rodriguez A., de Bonis E., Gonzalez-Posada J.M., Hernandez A., Salido E. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. Kidney Int 1996; 50 (5): 1726–1733.

Tougaard L., Sorensen E., Brochner-Mortensen J., Christensen M.S., Rodbro P., Sorensen A.W. Controlled trial of 1apha-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. Lancet 1976 May 15; 1 (7968): 1044–1047.

Trachtman H., Chan J.C.M., Boyle R., Farina D., Baluarte H.J., Chinchilli V.M., Dresner J.G., Feld L.G. The relationship between calcium, phosphorus, and sodium intake, race, and blood pressure in children with renal insufficiency: A report of the growth failure in children with renal diseases (GFRD) study. J Am Soc Nephrol 1995; 6 (1): 126–131.

Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution – Clinical benefits. Perit Dial Int 2000; 20 (5): 516–523.

Tsukamoto Y., Hanaoka M., Matsuo T., Saruta T., Nomura M., Takahashi Y. Effect of 22-oxacalcitriol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2000; 35 (3): 458–464.

Tsukamoto Y., Moriya R., Nagaba Y., Morishita T., Izumida I., Okubo M. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1995; 25 (6): 879–886.

Tsukamoto Y., Nomura M., Takahashi Y., Takagi Y., Yoshida A., Nagaoka T., Togashi K., Kikawada R., Marumo F. The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Nephron 1991; 57 (1): 23–28.

Turner M.W., Ardila M., Hutchinson T., Prichard S., Barre P.E., Beauvais J., Kaye M. Sporadic aluminum osteomalacia: Identification of patients at risk. Am J Kidney Dis 1988; 11 (1): 51–56.

Tzamaloukas A.H., Kunzelman C.L., Carroll L.L., Scremin A.E., Merlin T.L., Avasthi P.S., Bicknell J.M. Carpel tunnel syndrome in patients on chronic hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1988; 17 (10): 525–526, 541.

Uauy R.D., Hogg R.J., Brewer E.D., Reisch J.S., Cunningham C., Holliday M.A. Dietary protein and growth in infants with chronic renal insufficiency: A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group and the University of California, San Francisco. Pediatr Nephrol 1994; 8 (1): 45–50.

Urena P., Eckardt K.U., Sarfati E., Zingraff J., Zins B., Roullet J.B., Roland E., Drueke T., Kurtz A. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. Nephron 1991; 59 (3): 384–393.

Urena P., Ferreira A., Kung V.T., Morieux C., Simon P., Ang K.S., Souberbielle J.C., Segre G.V., Drueke T.B., De Vernejoul M.C. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. J Bone Miner Res 1995; 10 (6): 932–939.

Van De Vyver F.L., Bekaert A.B., D'haese P.C. et al. Serum, blood, bone and liver aluminum levels in chronic renal failure. Trace Elem Med 1986; 3 (2): 52–61.

Van den Bergh J.P., Gelens M.A., Klaassen H.A., Kaufmann B.G., Bottger W.M., Verstappen V.M. Efficacy and tolerance of three different calcium acetate formulations in hemodialysis patients. Neth J Med 1999; 55 (5): 222–228.

Van der Niepen P., Sennesael J., Louis O., Verbeelen D. Effect of treatment with 1.25 and 1.75 mmol/l calcium dialysate on bone mineral density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (12): 2253–2258.

Van Diemen-Steenvoorde R., Donckerwolcke R.A., Bosch R., Visser W.J., Raymakers J.A., Duursma S.A. Treatment of renal osteodystrophy in children with dihydrotachysterol and 24, 25-dihydroxyvitamin D3. Clin Nephrol 1985; 24 (6): 292–299.

Van Geertruyden J., Kinnaert P., Frederic N., Fuss M., Corvilain J. Effect of parathyroid surgery on cartilage calcification. World J Surg 1986; 10 (1): 111–115.

Van Stone J.C. Oral base replacement in patients on hemodialysis. Ann Intern Med 1984; 101 (2): 199–201.

Van Stone J.C., Mitchell A. Hemodialysis with base free dialysate. Proc Clin Dial Transplant Forum 1980; 10: 268–271.

Van Ypersele de Strihou C., Jadoul M., Malghem J., Maldague B., Jamart J. Working Party on Dialysis Amyloidosis. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 1990; 39: 1012–1019.

Varghese Z., Moorhead J.F., Farrington K. Effect of 24,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal absorption of calcium and phosphate and on parathyroid hormone secretion in chronic renal failure. Nephron 1992; 60 (3): 286–291.

Varghese Z., Moorhead J.F., Wills M.R. Plasma calcium and magnesium fractions in chronic-renal-failure patients on maintenance haemodialysis. Lancet 1973; 2 (7836): 985–988.

Varghese Z., Moorhead J.F., Wills M.R. Plasma hydroxyproline fractions in patients with dialysis osteodystrophy. Clin Chim Acta 1981; 110 (1): 105–111.

Velasquez-Forero F., Mondragon A., Herrero B., Pena J.C. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: 58–64.

Velentzas C., Meindok H., Oreopoulos D.G., Meema H.E., Rabinovich S., Jones M., Sutton D., Rapoport A., deVeber G.A. Visceral calcification and the CaXP product. Adv Exp Med Biol 1978; 103: 195–201.

Verzetti G., Navino C., Bolzani R., Galli G., Panzetta G., Ortensia A., Odone P., Cavagnino A., Agliata S., Cascone C., Susanna F., Cardelli R., Manzione A.M., Vallino F., Alberghini E. et al. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: A cross-over multicentric study. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (4): 955–961.

Villanueva A.R., Jaworski Z.F., Hitt O., Sarnsethsiri P., Frost H.M. Cellular-level bone resorption in chronic renal failure and primary hyperparathyroidism. A tetracycline-based evaluation. Calcif Tissue Res 1970; 5 (4): 288–304.

Vincent C., Revillard J.P. Serum levels and urinary excretion of beta 2 microglobulin in patients under haemodialysis or after renal transplantation. Acta Clin Belg 1980; 35 Suppl 1: 31–39.

Vincent C., Revillard J.P., Galland M., Traeger J. Serum beta2-microglobulin in hemodialyzed patients. Nephron 1978; 21 (5): 260–268.

Vincenti F., Arnaud S.B., Recker R. et al. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. Kidney Int 1984; 25 (4): 677–682.

Vincenti F., Hattner R., Amend W.J. Jr., Feduska N.J., Duca R.M., Salvatierra O. Jr. Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. JAMA 1981 May 6; 245 (9): 930–933.

Vlassopoulos D., Noussias C., Revenas K., Hadjilouka-Mantaka A., Arvanitis D., Tzortzis G., Hadjiconstantinou V. Long-term effects of small doses of calcitriol in hemodialysis patients with moderate secondary hyperparathyroidism. Ren Fail 1999; 21 (2): 199–207.

Vlcek J., Binswanger U., Keusch G., Zaruba J. Hyperparathyroidism after kidney transplantation: A retrospective case controlled study. Klin Wochenschr 1991; 69 (14): 669–673.

Vogelgesang S.A., Klipple G.L. The many guises of amyloidosis: Clinical presentations and disease associations. Postgrad Med 1994; 96 (5): 119–122, 126–127.

Voigts A., Felsenfeld A.J., Andress D., Llach F. Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. Kidney Int 1984; 25 (2): 445–452.

Von Bonsdorff M., Sipila R., Pitkanen E. Correction of haemodialysis-associated anaemia by deferoxamine. Effects on serum aluminum and iron overload. Scand J Urol Nephrol Suppl 1990; 131: 49–54.

Von Herrath D., Asmus G., Pauls A. et al. Renal osteodystrophy in asymptomatic hemodialysis patients: Evidence of a sex-dependent distribution and predictive value of serum aluminum measurements. Am J Kidney Dis 1986; 8 (6): 430–435.

Von Lilienfeld-Toal H., Gerlach I., Klehr H.U., Issa S., Keck E. Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure. Nephron 1982; 31 (2): 116–122.

Wada A., Sugihara M., Sugimura K., Kuroda H. Magnetic resonance imaging (MRI) and technetium-99m-methoxyisonitrile (MIBI) scintigraphy to evaluate the abnormal parathyroid gland and PEIT efficacy for secondary hyperparathyroidism. Radiat Med 1999; 17 (4): 275–282.

Wadhwa N.K., Howell N., Suh H., Cabralda T. Low calcium (2.5 mEq/l) and high calcium (3.5 mEq/l) dialysate in peritoneal dialysis patients. Adv Perit Dial 1992; 8: 385–388.

Walser M., Hill S.B., Ward L., Magder L. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: Ketoacids versus amino acids. Kidney Int 1993; 43 (4): 933–939.

Wang M., Hercz G., Sherrard D.J., Maloney N.A., Segre G.V., Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. Am J Kidney Dis 1995; 26 (5): 836–844.

Ward R.A., Buscaroli A., Schmidt B., Stefoni S., Gurland H.J., Klinkmann H. A comparison of dialysers with low-flux membranes: Significant differences in spite of many similarities. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (5): 965–972.

Ward R.A., Schaefer R.M., Falkenhagen D., Joshua M.S., Heidland A., Klinkmann H., Gurland H.J. Biocompatibility of a new high-permeability modified cellulose membrane for haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (1): 47–53.

Ward R.A., Wathen R.L., Williams T.E., Harding G.B. Hemodialysate composition and intradialytic metabolic, acid-base and potassium changes. Kidney Int 1987; 32 (1): 129–135.

Weed-Collins M., Hogan R. Knowledge and health beliefs regarding phosphate-binding medication in predicting compliance. ANNA J 1989; 16 (4): 278–282, 285, discussion 2.

Weinreich T., Passlick-Deetjen J., Ritz E. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: A randomized controlled multicenter trial. Am J Kidney Dis 1995; 25 (3): 452–460.

Weinreich T., Ritz E., Passlick-Deetjen J. Long-term dialysis with low-calcium solution (1.0 mmol/L) in CAPD: Effects on bone mineral metabolism. Collaborators of the Multicenter Study Group. Perit Dial Int 1996; 16 (3): 260–268.

Welk R.A., Alix D.R. A community hospital experience with total parathyroidectomy and autotransplantation for renal hyperparathyroidism. Am Surg 1987; 53 (11): 622–627.

Wells S.A. Jr., Stirman J.A. Jr., Bolman R.M. 3d. Parathyroid transplantation. World J Surg 1977; 1 (6): 747–756.

Welsh C.L., Taylor G.W., Cattell W.R., Baker L.R. Parathyroid surgery in chronic renal failure: Subtotal parathyroidectomy or autotransplantation? Br J Surg 1984; 71 (8): 591–592.

White K.S., Wilkinson C.A., Nixon W.P. Jr., Almkuist R.D. 2d. Total parathyroidectomy and forearm autotransplantation for chronic renal failure: A useful tool for the general surgeon in private practice. South Med J 1986; 79 (7): 844–846.

Wibell L., Grimelius L., Johansson H. Explorative parathyroidectomy before and after kidney transplantation. Scand J Urol Nephrol Suppl 1977; (42): 153–158.

Wiecek A., Kokot F., Kochanska-Dziurowicz A., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E. Serum β-microglobulin levels in kidney transplant patients. Transplant Proc 1989; 21 (1 II): 2050–2051.

Wilhelm M., Passlick J., Busch T., Szydlik M., Ohnesorge F.K. Scalp hair as an indicator of aluminium exposure: Comparison to bone and plasma. Hum Toxicol 1989; 8 (1): 5–9.

Willeke F., Senninger N., Lamade W., Grauer A., Hinz U., Buhr H.J., Herfarth C.H. Risk factor analysis in surgery for renal hyperparathyroidism. Acta Chir Austriaca 1996; 28 (Suppl 124): 23–25.

Williams A.J., Dittmer I.D., McArley A., Clarke J. High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: Effects on acidosis and nutritional status. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (12): 2633–2637.

Williams B., Vennegoor M., O'Nunan T., Walls J. The use of calcium carbonate to treat the hyperphosphataemia of chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1989; 4 (8): 725–729.

Williams P.S., Stevens M.E., Fass G., Irons L., Bone J.M. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: A prospective, randomized, controlled trial. Q J M 1991; 81 (294): 837–855.

Wills M.R., Fairney A., Varghese Z., Tatler G.L., Baillod R.A., Moorhead J.F. Serum parathyroid hormone concentration in chronic renal failure patients on maintenance haemodialysis. Clin Chim Acta 1974 Nov 20; 57 (1): 83–89.

Wilmink J.M., Bras J., Surachno S., van Heyst J.L., van der Horst J.M. Bone repair in cyclosporin treated renal transplant patients. Transplant Proc 1989; 21 (1 Pt 2): 1492–1494.

Wilson L., Felsenfeld A., Drezner M.K., Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25 (OH)2D. Kidney Int 1985; 27 (3): 565–573.

Wingen A.M., Fabian-Bach C., Mehls O. Multicentre randomized study on the effect of a low-protein diet on the progression of renal failure in childhood: One-year results. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Miner Electrolyte Metab 1992; 18 (2–5): 303–308.

Wingen A.M., Fabian-Bach C., Schaefer F., Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Lancet 1997; 349 (9059): 1117–1123.

Wolpaw T., Deal C.L., Fleming-Brooks S., Bartucci M.R., Schulak J.A., Hricik D.E. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. Transplantation 1994; 58 (11): 1186–1189.

Wortman P.M. Lessons from the meta-analysis of quasi-experiments, in Bryant F.B., Edwards J., Tindale R.S., Posavac E.J., Heath L., Henderson E., Suarez-Balcazar Y. (eds): Methodological Issues in Applied Social Psychology. New York, NY, Plenum Press, 1992, pp 65–81.

Xiao H.W. An approach to the appropriate dosage of essential amino acids in the treatment of chronic renal failure. J Tongji Med Univ 1991; 11 (4): 240–243.

Yalcinkaya F., Ince E., Tumer N., Ensari A., Ozkaya N. Spectrum of renal osteodystrophy in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pediatr Int 2000; 42 (1): 53–57.

Yamaguchi T., Kanno E., Tsubota J., Shiomi T. Nakai M., Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. Bone 1996; 19 (5): 549–555.

Yanitski A.E. Compliance of the hemodialysis patient. AANNT J 1983; 10 (2): 11–16.

Yates L.A., Soffer O., Gropper S.S. Phosphate binders and mineral status of adult renal disease patients on hemodialysis. Dial Transplant 2000; 29 (5): 268–275.

Yen T.C., Tzen K.Y., Chen K.S., Tsai C.J. The value of gallium-67 and thallium-201 whole-body and single-photon emission tomography images in dialysis-related beta 2-microglobulin amyloid. Eur J Nucl Med 2000; 27 (1): 56–61.

Yokoyama K., Shigematsu T., Tsukada T., Ogura Y., Takemoto F., Hara S., Yamada A., Kawaguchi Y., Hosoya T. 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.

Yu I., DeVita M.V., Komisar A. Long-term follow-up after subtotal parathyroidectomy in patients with renal failure. Laryngoscope 1998; 108 (12): 1824–1828.

Yumita S., Suzuki M., Akiba T., Akizawa T., Seino Y., Kurokawa K. Levels of serum 1,25 (OH)2D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. Tohoku J Exp Med 1996; 180 (1): 45–56.

Zanella M.T., Silva M.C., Peres R.B., Ferreira S.R., Draibe S.A., Vieira J.G. Radioimmunoassay of carboxyl and amino terminal fragments of parathyroid hormone for the evaluation of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Braz J Med Biol Res 1990; 23 (3–4): 235–243.

Zaraca F., Mazzaferro S., Catarci M., Saputelli A., Alo P., Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Arch Surg 1999; 134 (1): 68–72.

Zdon M.J., Iliopoulos J.I., Thomas J.H., Pierce G.E., Hermreck A.S., Friesen S.R. Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. Surgery 1984; 96 (6): 1103–1108.

Zeller K., Whittaker E., Sullivan L., Raskin P., Jacobson H.R. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991; 324 (2): 78–84.

Zevin D., Davidovich Z., Gafter U., Weinstein T., Chaimoff C., Levi J. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in patients with renal failure. Isr J Med Sci 1983; 19 (6): 559–562.

Zhong A., Billa V., Rotstein L.E., Wong P.Y., Margman J.M., Vas S.I., Oreopoulos D.G. Recurrence of hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and autotransplantation in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2000; 20 (2): 200–208.

Zingraff J., Beyne P., Urena P., Uzan M., Nguyen Khoa Man, Descamps-Latscha B., Drueke T. Influence of haemodialysis membranes on beta 2-microglobulin kinetics: In vivo and in vitro studies. Nephrol Dial Transplant 1988; 3 (3): 284–290.

Zingraff J., Noel L.H., Bardin T., Kuntz D., Dubost C., Drueke T. Beta 2-microglobulin amyloidosis: A sternoclavicular joint biopsy study in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1990; 33 (2): 94–97.

Ziolkowska H., Paniczyk-Tomaszewska M., Debinski A., Polowiec Z., Sawicki A., Sieniawska M. Bone biopsy results and serum bone turnover parameters in uremic children. Acta Paediatr 2000; 89 (6): 666–671.

Zucchelli P., Cartizone L., Casanova S. et al. Renal osteodystrophy in CAPD patients. Miner Electrolyte Metab 1984; 10 (5): 326–332.

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 504.
Тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30. E-mail: triada@stels.tver.ru
http://www.triada.tver.ru

Подписано к печати 10.11.08. Формат бумаги 62×94 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 26. Тираж 1500 экз.
Отпечатано в филиале ОАО «ТОТ» Ржевская типография. г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91