

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-1-111-121

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И КОСТНАЯ БОЛЕЗНЬ: ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА

О.Н. Ветчинникова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Заболевание костей является серьезной и часто встречающейся патологией у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Рассмотрены разнообразные связанные с трансплантацией почки причины возникновения костных нарушений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде: дисбаланс гормонов – фактора роста фибробластов 23, паратиреоидного гормона, витамина D, – иммуносупрессивная терапия, нарушение минерального обмена. Описан наиболее распространенный клинический вариант течения посттрансплантационной костной болезни – вторичный остеопороз, факторы риска его развития и осложнения. Анализируется диагностический алгоритм для выявления, динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения костных нарушений.

Ключевые слова: трансплантация почки, посттрансплантационная костная болезнь.

KIDNEY TRANSPLANTATION AND BONE DISEASE: RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND DIAGNOSTICS

O.N. Vetchinnikova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

Bone disease is a serious and common condition in patients after kidney transplantation. The review analyzed the causes of bone disorders in the early and late postoperative period that are associated with renal transplantation: fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, vitamin D, immunosuppressive therapy and imbalance of mineral metabolism. It shows the most common clinical variant of the post-transplant bone disease – secondary osteoporosis, risk factors of its development and complications. It presents the diagnostic algorithm for dynamic monitoring and evaluating the effectiveness of the treatment of bone disorders.

Key words: kidney transplantation, post-transplant bone disease.

Общепризнано, что трансплантация почки является наилучшим методом заместительной почечной терапии для достижения удовлетворительной медико-социальной реабилитации пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) 5-й ст., обеспечивающим им высокое качество и большую продолжительность жизни. Совершенствование стратегии и тактики хирургических пособий, иммуносупрессивной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений значительно улучшили ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки у пациентов, страдающих ХБП. Увеличение продолжительности жизни реципиентов почечного трансплантата обозначили для нефрологов другие задачи – предупреждение развития, коррекцию и замедление прогрессирования сердечно-со-

судистой патологии, костных нарушений, онкологических заболеваний и др.

Развитие костной патологии – посттрансплантационная костная болезнь (ПТКБ) – является закономерным осложнением ХБП, тесно связанным с угасанием почечных функций, что приводит к сложным гормонально-метаболическим нарушениям, в том числе и костного метаболизма. Успешная трансплантация почки нивелирует характерные для ХБП метаболические сдвиги, обуславливающие костные нарушения – ацидоз, гипокальциемию, гиперфосфатемию, недостаточный синтез витамина D и аномальный кальциемический ответ кости на действие паратиреоидного гормона (ПТГ), однако процесс восстановления происходит медленно и не у всех пациентов. Кроме того, в посттрансплан-

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru.

For correspondence: Vetchinnikova Olga Nikolaevna. Address: 61/2, bl. 6, Shchepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

тационном периоде появляются новые причины, участвующие в развитии костной болезни. Интерес специалистов многих стран к данной проблеме велик, об этом свидетельствуют публикации последних лет [1–6].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ КОСТНОЙ БОЛЕЗНИ

ПТКБ, характеризующаяся нарушением обновления и минерализации костной ткани – распространенная патология, встречающаяся у 90–100% реципиентов почечного трансплантата. Даже после успешной трансплантации почки только отдельные реципиенты имеют нормальное строение и функцию костной ткани. Основные изменения в костной ткани после трансплантации почки сводятся к разобщению процессов резорбции и костеобразования и преобладанию первого над вторым. В развитии ПТКБ принимают участие целый ряд факторов, как не связанных с заболеванием почек, так и возникших сугубо после трансплантации почки (табл. 1) [3, 4].

Дисбаланс гормонов, участвующих в костном обмене

Изменения в состоянии костного метаболизма у пациентов, перенесших трансплантацию почки, так же как у больных с ХБП, обусловлены нарушением равновесия в системе влияющих на него гормонов – ФРФ23, ПТГ, активной формы витамина D (D-гормона).

Фактор роста фибробластов 23. Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) представляет собой белок, состоящий из 251 аминокислоты, с молекулярной массой 26 кДа, который преимущественно синтезируется и секретируется остеобластами; его N-концевой домен гомологичен другим факторам роста фибробластов, C-концевой фрагмент – филогенетически новый. Биологический эффект ФРФ23 осуществляется через связывание с альтернативным кофактором Клото, который экспрессируется

в различных органах, в том числе тесно связанных с костным метаболизмом: почках и околощитовидных железах (ОЩЖ). ФРФ23 обладает гипофосфатемическим действием. В почках он воздействует на натрий-зависимый фосфат-котранспортер NaPi2a и NaPi2c в эпителиальных клетках проксимального канальца, подавляя реабсорбцию фосфатов и вызывая гиперфосфатурию. Кроме того, он ингибирует активность фермента 1α-гидроксилазы и повышает активность фермента 24α-гидроксилазы, приводя к уменьшению уровня кальцитриола и снижению всасывания фосфатов в кишечнике. Снижение всасывания фосфатов в кишечнике происходит также за счет непосредственного подавления ФРФ23 экспрессии интестинального натрий-фосфатного транспортера NPT2b. Данные о физиологической роли ФРФ23 в ОЩЖ противоречивы – сообщается как о его стимулирующем, так и подавляющем действии на секрецию ПТГ. Не совсем понятно взаимодействие ФРФ23 и с костью. Предполагается опосредованное влияние ФРФ23 на минерализацию костей и костное ремоделирование, поскольку не удалось обнаружить экспрессию кофактора Клото в костной ткани, хотя имеется сообщение об ингибирующем действии ФРФ23 на дифференцировку остеобластов [7].

Посттрансплантационное содержание ФРФ23 в крови подвержено колебаниям. Непосредственно после успешной трансплантации почки оно значительно уменьшается, но в течение последующих нескольких месяцев сохраняется на повышенном уровне, который находится в прямой зависимости от предтрансплантационного (так называемый феномен третичного гиперфосфатонизма). При удовлетворительной функции почечного трансплантата сывороточная концентрация ФРФ23 постепенно снижается, приближаясь к физиологическому уровню к концу первого года после операции [8–10]. В отдаленном посттрансплантационном периоде определяется повышенный уровень ФРФ23 в сравнении с пациентами с соответствующей стадией ХБП, нарастание его уровня происходит параллельно утрате функции почки [11–13].

Таблица 1

**Причины посттрансплантационной костной болезни
Factors causing bone disease after kidney transplantation**

Факторы, не связанные с заболеванием почек	Факторы, связанные с трансплантацией почки
Сахарный диабет	Нарушение равновесия в системе гормонов: фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) – паратиреоидный гормон (ПТГ) – витамин D Предтрансплантационная костная патология Иммуносупрессивные препараты Функция почечного трансплантата Гипофосфатемия Гипомагниемия
Метаболический ацидоз	
Гипогонадизм	
Дисбаланс половых гормонов	
Лекарственные средства (гепарин, диуретики и др.)	
Увеличение возраста	
Малая физическая активность	
Курение	

Паратиреоидный гормон. ПТГ – гормон ОЩЖ, органами-мишенями которого являются почки и кость. ПТГ уменьшает мочевую экскрецию кальция, вызывает, подобно ФРФ23, фосфатурический эффект, а также активизирует почечный фермент 1 α -гидроксилазу, способствуя переходу неактивной формы витамина D кальцидиола в активную – кальцитриол, последний усиливает всасывание в кишечнике основных минералов кости – кальция и фосфора. Воздействие ПТГ на кость осуществляется через увеличение экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (receptor activator nuclear factor- κ B ligand – RANKL), что приводит к увеличению количества остеокластов и повышению активности этих клеток.

После успешной трансплантации почки уровень ПТГ в крови показывает двухфазное снижение: быстрое, примерно наполовину, в течение первого полугодия, связанное со снижением функциональной массы ОЩЖ, и постепенное в последующее время – паратиреоциты имеют большую продолжительность жизни, ежегодно обновляется приблизительно всего 5% клеток [4].

Посттрансплантационный гиперпаратиреоз (ГПТ) диагностируется у 10–66% пациентов, значительно чаще в первый год и существенно реже в последующие годы [10, 12–14]. Такой большой разброс частоты ГПТ связан как с использованием различных целевых значений ПТГ, так и обследованием пациентов в различные сроки после трансплантации почки. По данным недавно выполненного американского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, включившего 246 реципиентов, в первый год после операции более 80% из них имели выходящий за референсные значения уровень ПТГ, 40% – более 130 пг/мл [15]. Такие же данные приводит и другое небольшое по объему исследование – 50% и 41% из 143 реципиентов соответственно через 3 мес. и к концу первого года после трансплантации почки имели повышенный (более 130 пг/мл) ПТГ [16]. В то же время крупное ретроспективное обсервационное исследование показало, что в первый год после успешной трансплантации почки всего 18% (108 из 607) больных имели повышенный уровень ПТГ и 8% (47) – повышенный уровень ПТГ в сочетании с гиперкальциемией [17]. Р. Pegg и соавт. [16], наблюдавшие больных на протяжении 5 лет после трансплантации почки, диагностировали ГПТ у трети реципиентов к концу срока исследования.

Причины повышенного уровня ПТГ после трансплантации почки многообразны. При нормализации уровня ПТГ в послеоперационном периоде его повышение у реципиентов со стабильно нормальной функцией трансплантата может быть адаптивной «ответной реакцией» ОЩЖ на какой-

либо стимул: гиповитаминоз D, гипомagneмию, гиперлептемию или некоторые лекарственные средства [18, 19]. Гиперсекреция ПТГ развивается при прогрессировании хронической трансплантационной нефропатии, которая со временем появляется у всех реципиентов, в этом случае она также представляет собой адаптивную реакцию, направленную на поддержание нормокальциемии и нормофосфатемии в условиях развивающейся уремии. Повышенный уровень ПТГ может быть обусловлен тяжелым вторичным ГПТ, т. е. сформировавшейся с различной степенью автономности диффузно-узловой/узловой гиперплазией ОЩЖ в предтрансплантационном периоде. Сообщается о следующих факторах риска гиперсекреции ПТГ после трансплантации почки: высокие уровни в крови в предоперационном периоде ПТГ, кальция, фосфора и/или щелочной фосфатазы, длительная диализная терапия, лечение цинакалцетом, которое отражает тяжелое течение вторичного ГПТ, дефицит витамина D [25(OH)D], субоптимальная функция трансплантационной почки, ранее выполненные субтотальная или неполная паратиреоидэктомия (ПТЭ) [16, 20–22]. Редкой причиной высокого уровня ПТГ при удовлетворительной функции почечного трансплантата может быть спорадическая аденома ОЩЖ (первичный ГПТ).

Витамин D. Участие витамина D в костном метаболизме осуществляется через непосредственное влияние на кальций-фосфорный обмен, а именно кишечную абсорбцию и почечную экскрецию минералов и опосредованное – через воздействие на два других гормона – ПТГ и ФРФ23. Оптимальное содержание в крови витамина D [25(OH)D] для реципиентов почечного трансплантата не определено, рекомендуется такое же, как в общей популяции – 30–60 нг/мл. Установлено, что именно этот диапазон не вызывает уменьшения кишечной абсорбции кальция и повышения секреции ПТГ, направленной на поддержание физиологического уровня сывороточного кальция [23].

Недостаточность/дефицит витамина D 25(OH)D (кальцидиол) и в ранние, и в отдаленные сроки широко распространены среди реципиентов почечного трансплантата, достигая 85%, только у отдельных больных определяется его оптимальный уровень. Причины посттрансплантационного гиповитаминоза D следующие [24–27]:

- недостаточная коррекция витамина D до и после трансплантации почки;
- увеличение катаболизма витамина D, индуцированное иммуносупрессивной терапией и посттрансплантационным повышенным уровнем ФРФ23;
- пониженная солнечная инсоляция, рекомендуемая реципиентам.

Наоборот, низкое содержание $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриола) регистрируется в первые дни после операции, затем оно достигает нормальных значений в течение первого посттрансплантационного полугодия. Необходимо помнить, что плазменный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ не отражает содержания в крови $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$; при дефиците первого концентрация второго может оставаться нормальной или даже увеличиваться вследствие повышения секреции ПТГ [23].

С одной стороны, метаболизм витамина D у реципиентов почечного трансплантата регулируется теми же механизмами, что и у больных ХБП – факторами внешней среды, функцией почки, взаимодействием ПТГ и ФРФ23. С другой стороны, после трансплантации почки имеются свои особенности нарушения метаболизма витамина D, которые обусловлены особенностью взаимодействия ПТГ и ФРФ23, проведением иммуносупрессивной терапии, нередким развитием у реципиентов метаболического синдрома и ожирения. Восстановление функции пересаженной почки и снижение ПТГ ускоряет преобразование $25(\text{OH})\text{D}$ в $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$, высокий же уровень ФРФ23 в первые месяцы после трансплантации почки уменьшает обе фракции витамина D. Постепенное снижение уровня ФРФ23 в течение первого года после трансплантации приводит к восстановлению активности $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$, об этом свидетельствует наличие обратной корреляционной зависимости между содержанием кальцитриола в крови и ФРФ23 [24, 25, 28, 29].

О влиянии иммуносупрессивной терапии на расстройство метаболизма витамина D известно немного [3, 28]. Глюкокортикостероиды (ГКС) влияют на метаболизм витамина D через повышение активности катаболизирующих его ферментов, ПТГ и ФРФ23. Так, через два года после трансплантации почки суммарная доза преднизона находилась в обратной корреляционной зависимости с уровнем $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$. Действие ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR) на содержание витамина D различно: первые через воздействие на витамин-D-рецепторы уменьшают его уровень, вторые, напротив, не оказывают никакого влияния.

Таким образом, для пациентов с трансплантацией почкой, особенно в раннем послеоперационном периоде, характерно неполное восстановление баланса участвующих в регуляции костного обмена гормонов – ФРФ23, ПТГ, витамина D. В отдаленные сроки после трансплантации почки высокий риск нарушений в системе перечисленных гормонов имеют реципиенты с тяжелым течением ГПТ в предтрансплантационном периоде, нестабильной функцией почечного трансплантата и про-

грессирующей трансплантационной нефропатией; наиболее частое проявление гормонального дисбаланса – ГПТ.

Предтрансплантационная костная патология

Определенное значение для характера костного поражения имеет отсутствие или наличие почечной остеодистрофии у больных, ожидающих трансплантацию почки. В посттрансплантационном периоде почечная остеодистрофия регрессирует не всегда, она может персистировать в той же форме, трансформироваться в другую форму, возникнуть *de novo*. Почечная остеодистрофия протекает в следующих формах:

- с высоким костным обменом, включая фиброзный остеит;
- с низким костным обменом (адинамическая костная болезнь);
- смешанная форма;
- остеомалация как вариант низкообменной почечной остеодистрофии.

Клинико-гистологическая характеристика форм почечной остеодистрофии представлена в табл. 2.

Высокообменная костная болезнь с разной степенью выраженности регистрируется у четверти-половины реципиентов. К потенциальным причинам ее развития относятся ГПТ, хроническая трансплантационная нефропатия и высокообменная костная болезнь в предтрансплантационном периоде. Адинамическая костная болезнь представляет собой более распространенную проблему после трансплантации почки (5–50% реципиентов), причинами ее развития могут стать: прием бифосфонатов, ПТЭ, иммуносупрессивная терапия ГКС, ингибиторами кальциневрина и пролиферативного сигнала (mTOR). Смешанная форма почечной остеодистрофии встречается реже – приблизительно у каждого десятого реципиента. Остеомалация не типична для посттрансплантационного периода – ее частота не превышает 5%, а развитие может быть связано с дефицитом витамина D и гипофосфатемией [3].

Иммуносупрессивная терапия

Большой вклад в развитие ПТКБ вносит иммуносупрессивная терапия (табл. 3). В первую очередь, это касается ГКС, которые оказывают сложное воздействие на кость как за счет прямого, так и опосредованного влияния на оба процесса костного обмена – формирование кости и костную резорбцию, причем непосредственное влияние является основным механизмом. Прямое влияние ГКС на метаболизм костной ткани осуществляется через остеобласты, остеокласты и остециты [30, 31].

Таблица 2

Клинико-гистологическая характеристика посттрансплантационной почечной остеодистрофии [1]**Clinical and histopathologic features of bone disease (renal osteodystrophy) in kidney transplant recipients [1]**

Форма почечной остеодистрофии	Гистологические проявления	Биохимические отклонения	Клинические проявления
С высоким костным обменом, включая фиброзный остеит	Признаки увеличения оборота кости, неправильной формы трабекулы образуют многочисленные аномальные участки ремоделирования, большое количество костных клеток неправильной формы и с нерегулярным расположением	Высокий уровень ПТГ. Высокий уровень ЩФ. Различный уровень кальция и фосфора. Низкий уровень кальцитриола	Боли в костях. Повышенный риск костных переломов. Высокий риск потери трансплантата? Повышенный риск сосудистой кальцификации? Высокий риск смерти?
Адинамическая костная болезнь	Снижение объема и минерализации кости параллельно со снижением костеобразования. Число остеобластов снижено, число остеокластов может быть низким, нормальным или высоким	Низкий или нормальный уровень ПТГ. Низкий уровень ЩФ. Различный уровень фосфора. Тенденция к повышению кальция. Различный уровень кальцитриола	Повышенный риск костных переломов? Повышенный риск сосудистой кальцификации?
Смешанная форма	Дефектная минерализация с или без увеличения костеобразования. Увеличение числа участков гетерогенного ремоделирования и числа остеокластов. Объем кости variabelен и зависит от доминирующей патогенетической причины	Высокий уровень ПТГ. Высокий уровень ЩФ. Различный уровень кальция и фосфора. Различный уровень кальцитриола	Боли в костях. Повышенный риск костных переломов. Повышенный риск потери трансплантата и смерти реципиента?
Остеомаляция	Замедление минерализации, накопление неминерализованного вещества. Увеличение объема остеоида в сочетании с низкой функцией остеобластов и остеокластов	Различный уровень ПТГ, ЩФ, фосфора, кальция. Обычно низкий уровень кальцитриола и кальцидиола	Повышенный риск костных переломов. Высокий риск остеопороза. Боли в костях

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза (костноспецифическая фракция или общая после исключения печеночной патологии).

Таблица 3

Влияние иммуносупрессивных лекарственных средств на костный обмен [3]**Effects of immunosuppressive agents on bone in kidney transplant recipients [3]**

Лекарственное средство	Эффекты на кость
Глюкокортикостероиды	<i>Влияние на остеобласты:</i> усиление апоптоза, угнетение функции, снижение синтеза коллагена. <i>Влияние на остеокласты:</i> активация за счет усиленной регуляции RANKL/OPG. <i>Системные эффекты:</i> уменьшение желудочно-кишечной абсорбции и увеличение почечной экскреции кальция, увеличение ПТГ, уменьшение гормона роста, гипогонадизм, миопатия, асептический некроз. <i>Ингибирование Wnt-сигнального пути</i>
Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус)	Спорные эффекты: <i>in vitro:</i> ингибирует резорбцию костной ткани; <i>in vivo:</i> увеличивает резорбцию и стимулирует образование костной ткани
Ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR): сиролимус, зверолимус	Спорный эффект: <i>in vitro:</i> ингибирует дифференциацию остеокластов; <i>in vivo:</i> ингибирует образование, активность и дифференциацию остеокластов
Микофенолата мофетил	Нет эффекта
Азатиоприн	Нет эффекта

Примечание. RANKL (receptor activator nuclear factor- κ B ligand) – активатор рецептора ядерного фактора κ B лиганд; OPG (osteoprotogerin) – остеопротегерин.

На транскрипционном уровне путем подавления остеопротегерина и индукции RANKL ГКС снижают пролиферацию и дифференциацию остеобластов, усиливают их апоптоз, а также активизируют остеокластогенез. Доказана способность ГКС подавлять канонический Wnt/ β -катенин сигнальный путь, что приводит к снижению остеобластогенеза [32–37].

Опосредованное действие ГКС на кость связано с уменьшением кишечной абсорбции и увеличением почечной экскреции кальция, угнетением синтеза некоторых гормонов – гормона роста, эстрогена, андрогенов, витамина D – и усилением продукции ПТГ [38, 39].

Многолетний опыт успешного использования ингибиторов кальциневрина при трансплантации почки не привел к четкому пониманию механизмов воздействия данного класса препаратов на костный метаболизм. Экспериментально-клинические данные указывают как на негативное влияние ингибиторов кальциневрина на кость, так и на отсутствие такового. Большинство исследований продемонстрировали уменьшение минеральной костной массы за счет активности остеокластов при включении в протокол иммуносупрессивной терапии циклоспорина А. В то же время есть данные о том, что монотерапия циклоспорином А увеличивает минеральную массу в поясничном отделе позвоночника, а комбинация циклоспорина А с ГКС – снижает. Сообщается о резорбтивном действии такролимуса за счет дисбаланса в системе RANK/RANKL/OPG, причем этот эффект усиливается при высокой сывороточной концентрации препарата. Сравнительный анализ воздействия такролимуса и циклоспорина А на костную систему показал меньшую потерю минеральной костной массы в случае назначения такролимуса, предположительно за счет меньшей дозы ГКС [3–5].

Препараты класса ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR), обладая антипролиферативным и антиангиогенным действием, не могут не взаимодействовать с костью, однако исследований в этом направлении пока недостаточно. Экспериментальные работы дали противоречивые результаты, отдельные же клинические наблюдения, сравнившие два режима иммуносупрессии – с ингибиторами кальциневрина и сиролимусом – выявили более низкую сывороточную активность маркеров остеокластов во втором случае, что может указывать на невыраженный костнорезорбтивный эффект сиролимуса («кость-щадающий иммунодепрессант») [40].

О влиянии других иммуносупрессивных препаратов на костную систему – микофенолата мофетила и азатиоприна – информации недостаточно, но ранее проведенные экспериментальные исследования не обнаружили негативного воздействия.

Гипофосфатемия

В первые три месяца после трансплантации почки гипофосфатемия диагностируется у 90%, к концу первого года – у трети, в отдаленном посттрансплантационном периоде – от нескольких до 31% реципиентов. Выраженность гипофосфатемии различна – от умеренной (1,5–2,3 мг/дл) до выраженной (<1,5 мг/дл). В целом сывороточная концентрация фосфора у реципиентов почечного трансплантата ниже, чем у больных и сопоставимой стадией ХБП [9, 12, 13, 41].

Развитие гипофосфатемии обусловлено снижением реабсорбции фосфора в проксимальном канальце, где в норме реабсорбируется до 80% профильтрованного фосфора. На канальцевую реабсорбцию фосфора влияет целый ряд факторов: ПТГ, витамин D, фосфотонины (ФРФ23), ГКС, некоторые гормоны (инсулин, глюкагон, гормоны щитовидной железы), цитокины (инсулиноподобный фактор роста I и др.), диета, богатая фосфором, метаболический ацидоз. В зависимости от длительности посттрансплантационного периода преобладает тот или иной один или несколько факторов, ответственных за гипофосфатемию. В первые три месяца после операции большое значение имеет сохраняющийся повышенный уровень ФРФ23 («третичный гиперфосфатонинизм»): установлена прямая зависимость фракционной мочевого экскреции фосфора с уровнем в крови ФРФ23 и степени гипофосфатемии с предтрансплантационным уровнем ФРФ23. В отдаленном посттрансплантационном периоде гипофосфатемия, как правило, так же как и в ранние сроки после операции, является следствием фосфатурии, но уже не за счет фосфатурического действия ФРФ23, уровень которого ниже, чем у больных с ХБП соответствующей стадии, а за счет фосфатурического действия ПТГ, уровень которого, наоборот, выше, чем при такой же стадии ХБП; сказанное подтверждается прямой зависимостью фракционной мочевого экскреции фосфора с уровнем ПТГ в крови. Возможно и не прямое участие ПТГ в развитии гипофосфатемии – через стимуляцию синтеза кальцитриола, который, в свою очередь, усиливает активность Na/Pi-котранспортера не только в тонком кишечнике, но и в проксимальном канальце [8, 10, 42].

Однако гиперфосфатонинизм и ПТГ не единственные причины гипофосфатемии как в раннем, так и позднем посттрансплантационном периоде. Гипофосфатемическим действием обладают ГКС, которые ингибируют тот же котранспортер Na/Pi, что и ПТГ, кальцитриол, ФРФ23. Еще одна возможная причина гипофосфатемии – дефицит витамина D, имеющий сложный генез [9].

Гипофосфатемия ассоциируется с увеличением апоптоза и уменьшением активности остеобластов,

а также подавлением остеобластогенеза, что может стать причиной развития адинамической костной болезни (остеомалации) даже при персистирующем ГПТ.

Гипомагниемия

Снижение сывороточной концентрации магния более характерно для раннего послеоперационного периода, хотя встречается и в отдаленные сроки. Развитие гипомагниемии связано с торможением канальцевой реабсорбции магния, повышение его мочевой экскреции инициируется ингибиторами кальциневрина, в первую очередь, циклоспорином А (циклоспориновая нефропатия). Интересна и установленная нами достаточно тесная ассоциация сывороточных концентраций магния и ПТГ. Получены доказательства того, что гипомагниемия у реципиентов связана с более быстрыми темпами снижения функции почечного трансплантата, и следовательно, развития ГПТ [1, 41].

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Наиболее серьезное проявление ПТКБ – вторичный (посттрансплантационный) остеопороз – состояние, характеризующееся снижением минерализации и структурной перестройкой в кортикальной (лучевая, бедренная кости) и трабекулярной (позвонки) кости, что обуславливает высокий риск возникновения в них переломов. В среднем четверть – треть, а по некоторым данным, до половины пациентов после трансплантации почки имеют остеопенический синдром (остеопения, остеопороз) с более частой его локализацией в шейке бедренной кости, нежели в поясничном отделе позвоночника. Наибольшее снижение минерализации наблюдается преимущественно в костях с трабекулярным строением в первые несколько месяцев после операции. Потеря минеральной массы в костях с кортикальным строением также может быть существенной, и ее ведущей причиной является посттрансплантационный ГПТ. В отдаленные сроки минеральная плотность костей может стабилизироваться или продолжить уменьшаться. Установлены следующие факторы риска развития остеопенического синдрома после трансплантации почки [3, 43, 44]:

- длительность диализной терапии до трансплантации почки;
- суммарная доза ГКС;
- молодой возраст реципиента;
- дефицит витамина D;
- высокий предтрансплантационный уровень ПТГ (более 500 пг/мл);
- индекс массы тела <23 кг/м²;
- высокий сывороточный уровень ФРФ23.

Снижение минеральной плотности костей в центральном и периферическом скелете у реципиентов почечного трансплантата не обязательно предсказывает риск переломов. Они встречаются у 5–44% реципиентов, так же как в случае с остеопеническим синдромом, чаще в первый посттрансплантационный год, ухудшают качество и сокращают продолжительность жизни реципиентов, требуют повторных госпитализаций. Примечательно, что риск переломов значительно выше у реципиентов почечных трансплантатов, особенно с диабетической нефропатией, по сравнению с реципиентами, получившими другие солидные органы. Вместе с тем недавнее исследование продемонстрировало положительные сдвиги – в последние годы частота перелома шейки бедра у реципиентов почечного трансплантата встречается реже, чем полтора-два десятилетия назад. По мнению авторов, улучшение ситуации в некоторой степени можно связать с совершенствованием иммуносупрессивной терапии, но нельзя также исключить влияния оптимизации стратегии и тактики антирезорбтивной терапии [45, 46].

Посттрансплантационные костные переломы происходят в любом отделе скелета, более подвержены периферические кости. К факторам риска развития переломов у реципиентов почечного трансплантата относят (наличие трех и более указывает на высокую степень риска) [3, 16]:

- длительность диализной терапии до трансплантации почки;
- суммарная доза ГКС;
- длительность посттрансплантационного периода;
- женский пол;
- гипогонадизм;
- индекс массы тела <23 кг/м²;
- наличие остеопороза позвоночника или внепозвоночных переломов;
- сахарный диабет;
- возраст >45 лет;
- высокий (более 500 пг/мл) или низкий (менее 195 пг/мл) предтрансплантационный уровень ПТГ или наличие фиброзного остеоита;
- повышенный (более 130 пг/мл) посттрансплантационный уровень ПТГ в течение трех месяцев;
- ортостатическая неустойчивость, снижение остроты зрения, заболевание периферических сосудов, периферическая нейропатия, частые падения.

ИНГИБИТОР КАЛЬЦИНЕВРИНА ИНДУЦИРОВАННЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

К редким (возможно, спорным) проявлениям ПТКБ относится ингибитор кальциневрина инду-

цированный болевой синдром (calcineurin inhibitor-induced pain syndrome – CIPS) [47]. Он встречается у 1–5% у реципиентов солидных органов и костного мозга, принимающих циклоспорин А или такролимус (но не другие иммуносупрессивные препараты) и характеризуется интенсивной симметричной болью в нижних конечностях. Эта боль усиливается в вертикальном положении и при ходьбе, уменьшается в период отдыха и при возвышении ног. Ингибитор кальциневрина индуцированный болевой синдром обратим: он развивается внезапно в первые недели-месяцы после пересадки почки и регрессирует через несколько месяцев. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются неравномерно расположенные очаги повышенной прозрачности костной ткани («пятнистый» остеопороз), при магнитно-резонансной томографии – неравномерный отек костного мозга, при радиоизотопной остеосцинтиграфии – повышенное поглощение радиофармпрепарата.

Патофизиология синдрома неизвестна. Некоторые специалисты склоняются к заключению, что именно ингибиторы кальциневрина обуславливают нарушение костного метаболизма и являются причиной его развития, хотя корреляционная зависимость между наличием болевого синдрома и сывороточной концентрацией препарата установлена не во всех исследованиях. Согласно одному предположению, ингибиторы кальциневрина способствуют формированию высокообменной костной болезни, согласно другому – приводят к нарушению кровоснабжения и питания кости. В целом этот вопрос – о

роли ингибиторов кальциневрина в ремоделировании кости – остается пока спорным (табл. 3).

ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ

В отношении проведения планового мониторинга рутинных лабораторных параметров, участвующих в костном метаболизме, международные и отечественные Национальные клинические рекомендации едины. Кратность и объем обследования реципиентов зависит от функции почечного трансплантата, степени и скорости развития тех или иных отклонений в минеральном и костном обмене, тактики проводимой терапии (табл. 4).

Отдельно ведущие специалисты в области минерально-костных нарушений, сопутствующих ХБП, обсуждают два момента: первое – это целесообразность определения уровня ионизированного кальция, поскольку измерение только общего кальция сильно занижает диагноз гиперкальциемии, и второе – это необходимость и периодичность исследования сывороточной концентрации магния, учитывая частое возникновение гипомagneмии в посттрансплантационном периоде [4, 50]. Еще одна непростая задача для клинициста – интерпретация в крови уровня ПТГ у реципиента почечного трансплантата. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, посттрансплантационный диапазон ПТГ в крови такой же, что и для соответствующей стадии ХБП (табл. 5). Вместе с тем отдельные исследования свидетельствуют, что большинство пациентов в посттрансплантационном периоде имеют завышенный по отношению к рекомендуемому уровень ПТГ [20].

Таблица 4

Протокол планового (обязательного) обследования параметров минерального и костного обмена у реципиентов почечного трансплантата [48, 49]

Frequency monitoring parameters of mineral and bone metabolism in kidney transplant recipients [48, 49]

Показатели в крови	Стадия ХБП			
	1–2Т	3Т	4Т	5Т
	Частота обследований в год			
Неорганический фосфор	1	2	4	6
Кальций (ионизированный и/или общий, скорректированный на альбумин)	1	2	4	6
ПТГ	1	1	2	2–4
Щелочная фосфатаза (общая или костная фракция)	1	1	2	2–4
Витамин D (25ОНD)	1	1	1	1

Таблица 5

Целевые значения параметров минерального и костного обмена у реципиентов почечного трансплантата [49]

Target markers of mineral and bone metabolism in kidney transplant recipients [49]

Фосфор, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Витамин D (25ОНD), нмоль/л	ПТГ, пг/мл			
			ХБП 1–2Т ст.	ХБП 3Т ст.	ХБП 4Т ст.	ХБП 5Т ст.
1,0–1,3	2,15–2,55	≥30–75	35–70	35–70	70–110	70–130

Биомаркеры костного метаболизма, относящиеся к формированию (общая/костноспецифическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) и резорбции (телопептид коллагена 1-го типа) кости, никак не связаны с тяжестью остеопороза и формой остеодистрофии. Тем не менее их динамический контроль важен для получения ранней информации о скорости оборота кости, ее изменении, что необходимо для назначения/коррекции терапии [3].

В настоящее время консенсус по вопросу о клинической значимости, показаниях, частоте и сроках исследования минеральной плотности кости отсутствует. Опыт центров трансплантации почки Канады установил значительную вариабельность практики выполнения денситометрии скелета и более частое ее проведение у реципиентов по сравнению с общей популяцией [51]. Это связано с тем, что рекомендация тестирования минеральной плотности костей в центральном и периферическом скелете (двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия) у пациентов, как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационном периоде, имеет низкую степень доказательности по нескольким причинам. Результаты денситометрии скелета сомнительны в прогнозировании костных переломов, не дают информации о строении костной ткани и активности костного обмена, могут быть искажены из-за наличия очагов внескелетной кальцификации, остеосклероза или остеомаляции, а также из-за недавнего исследования, показавшего, что средняя величина минеральной плотности кости у пациентов после трансплантации почки соответствует их возрасту и полу [52]. В то же время эта рекомендация уже подвергается пересмотру, поскольку появились данные о том, что минеральная плотность костей может быть предиктором костных переломов у пациентов с ХБП [50].

По сравнению с двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией значительно более информативным методом исследования скелета (микроархитектуры кости, раздельного определения объемной плотности кортикальной и трабекулярной областей, количественной оценки минеральной костной массы), но пока не получившего широкого внедрения в реальную клиническую практику, является периферическая количественная компьютерная томография с высоким разрешением [53].

Все перечисленные лабораторные и инструментальные диагностические методики не отражают гистологических изменений в кости и имеют ограниченное значение для определения формы почечной остеодистрофии. Поэтому костная биопсия остается «золотым стандартом» в диагностике ПТКБ. Она позволяет определить интенсивность костного обмена (высоко/низкообменная остеодистрофия),

объем и структуру кости, величину минерализации. Однако вследствие инвазивности и сложности процедуры биопсия кости выполняется крайне редко, хотя показания к ней должны расширяться [3, 5]. Необходимость проведения биопсии кости следует обсудить в следующих ситуациях:

- боли в костях, мышечная слабость без характерных лабораторных отклонений;
- множественные переломы костей;
- верификация диагноза остеомаляции;
- для исключения адинамической костной болезни перед планированием терапии бифосфонатами, кальцимиметиками и паратиреоидэктомией;
- неясного происхождения гиперкальциемия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание костей – достаточно распространенная патология у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Она имеет многофакторное происхождение, на ее развитие оказывают влияние общепопуляционные факторы, ренальная остеодистрофия, предшествующая трансплантации почки, а также «специфические» посттрансплантационные факторы. Костные нарушения чаще диагностируются в первый послеоперационный год, представлены вторичным остеопорозом и высокообменной костной болезнью на фоне посттрансплантационного ГПТ, их серьезным осложнением являются переломы костей. Выявление факторов риска развития посттрансплантационной костной болезни и динамическое проведение диагностических мероприятий необходимы для разработки оптимальной программы лечения и профилактики данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management Mineral and Bone Disorder after Kidney Transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21 (4): 389–403. PMID: 22614626. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283546ee0.
2. Zhang R, Chouhan KK. Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World J. Nephrol.* 2012; 1 (5): 127–133.
3. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD – Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61 (2): 310–325.
4. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin. Nephrol.* 2013; 33: 191–203. PMID: 23465505. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
5. Kulak CAM, Borba VZC, Kulak J Júnior, Custódio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014; 58 (5): 484–492. doi: 10.1590/0004-2730000003343.

6. D'Marco L, Bellasi A, Mazzaferro S, Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J. Transplant.* 2015; 24; 5 (4): 222–230.
7. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3072–3081. doi: 10.1093/ndt/gfs259.
8. Barros X, Torregrosa JV, Martínez de Osaba MJ, Casals G, Paschoalin R, Durán CE, Campistol JM. Earlier decrease of FGF-23 and less hypophosphatemia in preemptive kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2012; 94: 830–836. PMID: 23018879. doi: 10.1097/TP.0b013e318264fc08.
9. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2691–2695. PMID: 21303965. doi: 10.1093/ndt/gfq777.
10. Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, Kantachuesiri S, Sumethkul V, Stitchantrakul W et al. Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 323–331. PMID: 22134626. doi: 10.2215/CJN.06380611.
11. Sánchez Fructuoso AI, Maestro ML, Pérez-Flores I, Valero R, Rafael S, Veganzones S et al. Serum level of fibroblast growth factor 23 in maintenance renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 4227–4235. doi: 10.1093/ndt/gfs409.
12. Bleskestad IH, Thorsen IS, Jonsson G, Skadberg Ø, Bergrem H, Gøransson LG. Soluble Klotho and intact fibroblast growth factor 23 in long-term kidney transplant patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172: 343–350. PMID: 25572388. doi: 10.1530/EJE-14-0457.
13. Rao M, Jain P, Ojo T, Surya G, Balakrishnan V. Fibroblast Growth Factor and Mineral Metabolism Parameters among Prevalent Kidney Transplant Patients. *International Journal of Nephrology.* 2012, Article ID 490623. doi:10.1155/2012/490623.
14. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, Cole EH. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 161–165. PMID: 24329899. doi: 10.1111/ctr.12291.
15. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Visger JV, Deng H et al. Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 184–193. doi: 10.1097/TP.0000000000000823.
16. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2653–2663. PMID: 24034142. doi: 10.1111/ajt.12425.
17. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 479–486. PMID: 25649861. doi: 10.1111/ctr.12341.
18. Komada H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of parathyroid glands in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15: 797–809. doi: 10.1007/s10157-011-0502-5.
19. Jamal SA, Miller P. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *J. of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2013; 16 (1): 64–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>.
20. Amin T, Coates TP, Barbara J, Hakendorf P, Karim N. Prevalence of Hypercalcaemia in a Renal Transplant Population: A Single Centre Study. *Int. J. Nephrology.* 2016; Article ID 7126290, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7126290>.
21. Tillmann F-P, Wächtler C, Hansen A, Rump LC, Quack I. Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcaemic hyperparathyroidism post-transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years. *Transplantation Research.* 2014; 3: 21–26. doi: 10.1186/s13737-014-0021-5.
22. Dewberry LC, Tata S, Graves S, Weber CJ, Sharma J. Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? *Surgery.* 2014; 156: 1631–1636; discussion 1636–1637. PMID: 25456966. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.070.
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Endocrine Society. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911–1930. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
24. Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 831–841. PMID: 23539758. doi: 10.1681/ASN.2012060614.
25. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)₂ vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 81–89. PMID: 25361179. doi: 10.1210/jc.2014-3012.
26. Penny H, Frame S, Dickinson F, Garrett G, Young AR, Sarkany R et al. Determinants of vitamin D status in long-term renal transplant patients. *Clin. Transplant.* 2012; 26: E617–E623. PMID: 23083399. doi: 10.1111/ctr.12039.
27. Beique LC, Kline GA, Dalton B, Duggan K, Yilmaz S. Predicting deficiency of vitamin D in renal transplant recipients in northern climates. *Transplantation.* 2013; 95: 1479–1484. doi: 10.1097/TP.0b013e318282ee93.
28. Eyal O, Aharon M, Safadi R, Elhalel MD. Serum vitamin D levels in kidney transplant recipients: the importance of an immunosuppression regimen and sun exposure. *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15: 628–633. PMID: 24266090.
29. Kulshrestha S, Ojo AO, Luan FL. Metabolic syndrome, vitamin D deficiency and hypoadiponectinemia among nondiabetic patients early after kidney transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37: 399–404. doi: 10.1159/000349930.

30. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2012; 41 (3): 595–611.
31. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014; 25 (4): 197–211.
32. Clarke BL. Corticosteroid-induced osteoporosis: an update for dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2012; 13 (3): 167–190.
33. Rossini M, Orsolini G, Viapiana O, Adami S, Gatti D. Bisphosphonates in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: pros. *Endocrine*. 2015; 49 (3): 620–627.
34. Liou SF, Hsu JH, Chu HC, Lin HH, Chen IJ, Yeh JL. KMUP-1 promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways and signaling of BMP-2/Smad1/5/8 and Wnt/ β -catenin. *Journal of Cellular Physiology*. 2015; 230 (9): 2038–2048.
35. Moutsatsou P, Kassi E, Papavassiliou AG. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. *Trends in Molecular Medicine*. 2012; 18 (6): 348–359.
36. Chen F, Zhang L, OuYang Y, Guan H, Liu Q, Ni B. Glucocorticoid induced osteoblast apoptosis by increasing E4BP4 expression via up-regulation of Bim. *Calcified Tissue International*. 2014; 94 (6): 640–647.
37. Naves MA, Pereira RMR, Comodo AN, de Alvarenga ELFC, Caparbo VF, Teixeira VPC. Effect of dexamethasone on human osteoblasts in culture: involvement of β 1 integrin and integrin-linked kinase. *Cell Biology International*. 2011; 35 (11): 1147–1151.
38. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 9 (5): 265–276.
39. Manolagas SC. Steroids and osteoporosis: the quest for mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123 (5): 1919–1921.
40. Westendorf R, Schlieper G, Wöltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis – implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26: 4115–4123. doi: 10.1093/ndt/gfr214.
41. Ветчинникова ОН, Шестеро ЕВ, Егорова ЕА. Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 49–56. Vetchinnikova ON, Shestero EV, Egorova EA. Mineral and Bone Disorder in Renal Transplant Recipients. *Nefrologiya = Russian journal of nephrology*. 2016; 20 (6): 49–56 [English abstract].
42. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, Fujii N, Matsui I, Nonomura N et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone*. 2012; 51: 729–736. PMID: 22796419. doi: 10.1016/j.bone.2012.06.027.
43. Gupta AK, Huang M, Ramesh Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *Journal of Nephrology*. 2012; 25 (3): 373–383.
44. Molnar MZ, Naser MS, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Bunnapradist S. Bone and mineral disorders after kidney transplantation: therapeutic strategies. *Transplantation Reviews*. 2014; 28 (2): 56–62.
45. Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM, Winkelmayer WC. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2014; 14 (4): 943–951.
46. Naylor KL, Li FH, Lam NN, Hodson AB, Jamal SA, Garg AX. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2013; 95 (12): 1461–1470.
47. Gurin L, Gohh R, Evangelista P. Pain syndrome with stress fractures in transplanted patients treated with calcineurin inhibitors. *Clin. Kidney. J*. 2012; 5: 13–16. doi: 10.1093/ndtplus/sfr156.
48. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl*. 2009; 113: S1–S130. PMID: 19644521. doi: 10.1038/ki.2009.188.
49. Ермоленко ВМ, Волгина ГВ, Михайлова НА, Земченков АЮ, Ряснянский ВЮ, Ветчинникова ОН и др. Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. *Нефрология. Клинические рекомендации*. Ред.: Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 687–709. Ermolenko VM, Volgina GV, Mikhailova NA, Zemchenkov AYU, Rysnyanskii VYu, Vetchinnikova ON i dr. Lechenie mineral'nykh i kostnykh narusheniy pri khronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii*. Red.: E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaja. M.: GEOTAR-Media, 2016: 687–709.
50. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust M-H et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2015; 87: 502–528.
51. Naylor KL, Zou G, Leslie WD, McArthur E, Lam NN, Knoll GA et al. Frequency of bone mineral density testing in adult kidney transplant recipients from Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016; 3: 2–9. doi: 10.1186/s40697-016-0092-y.
52. Naylor KL, Jamal SA, Zou GY, McArthur E, Lam NN, Leslie WD et al. Fracture incidence in adult kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015; 100 (1): 167–175.
53. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, Iyer S, Zhang C, McMahon DJ et al. Longitudinal HR-pQCT and Image Registration Detects Endocortical Bone Loss in Kidney Transplantation Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30 (3): 554–561.

Статья поступила в редакцию 2.02.2017 г.
The article was submitted to the journal on 2.02.2017