

## **Нарушения функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Представлены данные о распространенности и структуре нарушений функции паращитовидных желез, состоянии Са-Р-обмена у 215 диализных пациентов г. Минска. Оценена частота соответствия уровней ПТГ, Са, Р, Са-Р-продукта рекомендациям К/DOQI. Выявленная высокая распространенность как вторичного гиперпаратиреоза, так и относительного гипопаратиреоза подтвердила необходимость скрининга ПТГ у данной категории больных. Рассмотрена взаимосвязь клинических данных и уровней ПТГ, на основании чего установлены факторы риска развития вторичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической болезни почек, паратгормон, фосфорно-кальциевый обмен, вторичный гиперпаратиреоз

Известно, что при снижении функции почек возникают одно из наиболее распространенных и клинически значимых осложнений хронической болезни почек (ХБП), получившее название «минеральные и костные расстройства, ассоциированные с хронической болезнью почек» (МКР-ХБП) [8]. Составляющими МКР-ХБП являются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, дисфункция паращитовидных желез, костные изменения, именуемые почечной остеодистрофией, а также внескелетная кальцификация, включая кальцификацию сосудов, сердечных клапанов. Центральное место в развитии данных патологических изменений, которые ведут к снижению продолжительности и ухудшению качества жизни диализных пациентов в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и переломами костей, занимает дисфункция паращитовидных желез, в частности, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [4].

Цель исследования: изучить распространенность и структуру нарушений функции паращитовидных желез, оценить состояние фосфорно-кальциевого обмена и определить факторы риска развития вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов г. Минска.

### Материалы и методы

Пациенты. Обследовано 215 пациентов (109 мужчин и 106 женщин) с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию методами гемодиализа (181 человек), перитонеального диализа (34 человека). Средний возраст обследованных ( $M \pm \sigma$ ) составил  $47,1 \pm 10,9$  лет (22,2-70,0 лет), возраст начала заместительной почечной терапии  $42,5 \pm 11,8$  лет (13,2-69,5), стаж диализа  $4,6 \pm 3,8$  лет (0,1-19,0). В большинстве случаев причиной развития терминальной стадии ХБП был хронический гломерулонефрит (у 130 человек, 60,5%). Среди других причин были врожденные аномалии мочевых путей (14,4%), сахарный диабет (11,2%), артериальная гипертензия (6,5%), оставшиеся 7,4% составили хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, амилоидоз почек, интерстициальный и люпус-нефрит. Сеансы программного гемодиализа проводились на аппаратах «искусственная почка» типа 4008В фирмы Fresenius (Германия) по стандартной методике с доступом к системе кровообращения через артерио-венозную фистулу и кровотоком через диализатор 250-350 мл/мин, не менее 12 часов в неделю. Пациенты, находящиеся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, получали лечение перитонеальным раствором CAPD-2, CAPD-3 или CAPD-4 (в зависимости от уровня гидратации) объемом 2,0 л 4 раза в сутки. Адекватность лечения оценивалась по  $Kt/V$ , уровню мочевины и клиренсу по креатинину. Концентрация кальция в диализирующем растворе составляла 1,75 ммоль/л.

В контрольную группу были включены 45 человек без признаков почечной патологии, сопоставимых по возрасту и полу.

Методы исследования. Пациенты были опрошены на предмет наличия жалоб, характерных для МКР-ХБП и подвергнуты стандартному терапевтическому осмотру. Биохимический анализ крови выполняли с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911. Определяли уровень общего кальция (Ca) и фосфора (P) крови, Ca-P-продукт рассчитывали как произведение общего Ca и P. Кальций ионизированный (Ca<sup>++</sup>) оценивали ион-селективным методом на анализаторе Real 21. Уровень интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов производства Roche Diagnostics GmbH на автоматическом анализаторе Modular (нормальные значения для ПТГ 15-65 пг/мл).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6,0. использовали описательную статистику, соответствующие параметрические и непараметрические тесты для оценки достоверности различий между группами; методы корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

#### Результаты обсуждения

Уровень ПТГ у диализных пациентов колебался в пределах от 1,2 до 3 016,0 пг/мл, медиана составила 238,5 пг/мл [78,2; 674,7]. В контрольной группе уровень ПТГ был в пределах от 11,5 до 62,2 пг/мл, медиана составила 33,0 пг/мл [23,7; 43,1], что соответствует нормативам ПТГ при использовании данных наборов диагностических реагентов (15-65 пг/мл). Значимость различий между основной и контрольной группой  $p < 0,000001$ .

Согласно рекомендациям National Kidney Foundation, скрининг ПТГ необходим лицам со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин [9]. Эмпирически доказано, что у пациентов с терминальной стадией ХБП для поддержания нормального уровня ремоделирования кости содержание ПТГ в крови должно быть в 2-4 раза выше нормы [1,9]. Однако оптимальный интервал ПТГ до сих пор является предметом споров ученых разных стран. По данным Волгиной Г.В., целевой уровень ПТГ составляет 120-200 пг/мл [1]. Японские авторы предлагают более низкий целевой уровень ПТГ: 100-150 пг/мл [12]. В феврале 2003 г. Рабочей группой экспертов под руководством профессора Shaul Massry (США) были разработаны Клинические рекомендации по ведению больных с ХБП с нарушением костного метаболизма (K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), в которых предложен целевой уровень ПТГ у пациентов с терминальной стадией ХБП 150-300 пг/мл [9].

В данном исследовании было принято, что уровень ПТГ ниже 150 пг/мл соответствует относительному гипопаратиреозу; 150-300 пг/мл является нормальным «уремическим уровнем ПТГ» или компенсированным ВГПТ, ПТГ > 300 пг/мл соответствует декомпенсированному ВГПТ. По степени тяжести ВГПТ классифицировали следующим образом: ПТГ 300-600 пг/мл соответствует ВГПТ легкой степени, 600-1000 пг/мл – средней степени, 1000- 1999 пг/мл – тяжелой степени, >2000 пг/мл – крайне тяжелой степени. Среди обследованных диализных пациентов только в 15,3% случаев уровень ПТГ соответствовал рекомендациям K/DOQI, частота встречаемости относительного гипопаратиреоза и вторичного гиперпаратиреоза составила 39,1% и 45,6%, соответственно (рис. 1). У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом уровень ПТГ наиболее часто находился в пределах 300-600 пг/мл. Однако частота встречаемости ВГПТ тяжелой и крайне тяжелой степени оказалась довольно высокой: 24,5% и 11,7%, соответственно (рис. 2).

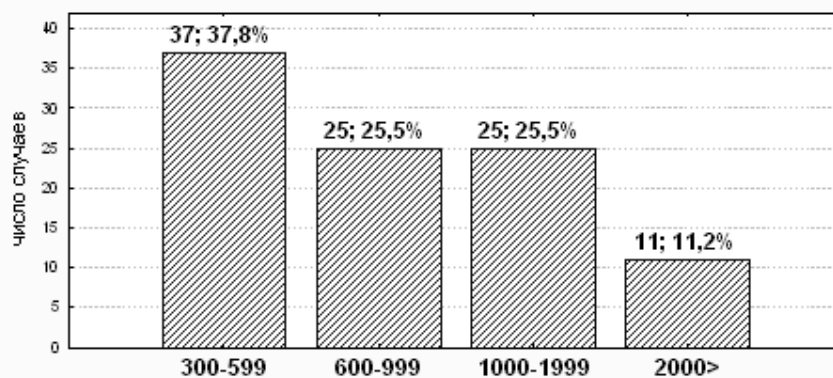


Рис. 1. Частота встречаемости нормального, низкого и высокого уровней ПТГ

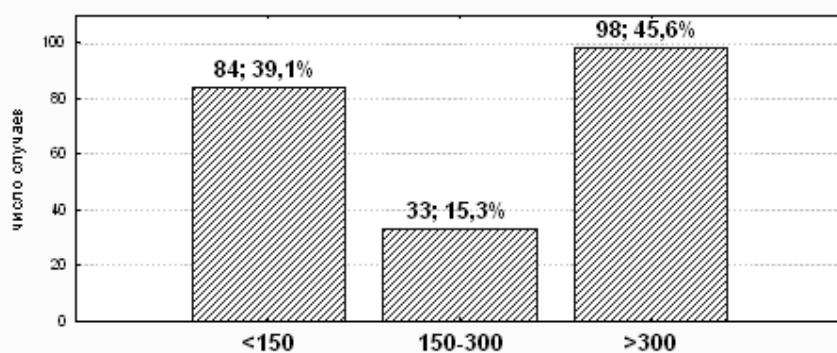


Рис.2. Частота встречаемости ВГПТ различной степени тяжести

У 170 пациентов была выполнена оценка уровней общего и ионизированного кальция и фосфора крови. Статистически значимых различий средних уровней общего Са и Са<sup>++</sup> при сравнении диализных пациентов и здоровых лиц контрольной группы выявлено не было. В то же время уровень фосфора крови и кальций-фосфорного продукта оказался значительно выше у пациентов с терминальной стадией ХБП (табл. 1).

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена в целом по группе

Показатель	Диализ	Контроль	p
Са, ммоль/л	2,46±0,33 (1,51-3,69)	2,46±0,17 (2,19-2,57)	0,941
Са <sup>++</sup> , ммоль/л	1,05±0,16 (0,75-1,73)	0,96±0,05 (0,91-1,00)	0,257
Р, ммоль/л	2,38±0,74 (0,7-5,2)	1,09±0,12 (0,86-1,26)	0,000000
Са-Р-продукт	5,84±1,98 (1,60-13,54)	2,68±0,39 (2,04-3,49)	0,000000

Согласно рекомендациям К/DOQI, уровень общего кальция в крови необходимо поддерживать в области низко-нормальных значений: 2,10-2,37 ммоль/л; целевой уровень фосфора – 1,13-1,78 ммоль/л. Среди обследованных пациентов целевой уровень кальция был определен у 47 человек (27,6%), гипокальциемия – у 19 (11,2%), гиперкальциемия – у 104 (61,2%). Уровень фосфора крови находился в пределах целевых значений у 37 пациентов (21,8%), гипофосфатемия отмечена у 4 человек (2,4%), гиперфосфатемия – у 129 пациентов, что составило 75,9% обследованных. Са-Р-продукт выше целевого значения 4,44 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> отмечен у 127 человек (74,7%). Только в 1,8% случаев (3 пациента из 170)

уровни всех четырех параметров (ПТГ, Р, Са, Са-Р-продукт) удовлетворяли рекомендациям К/DOQI.

180 диализных пациентов были опрошены на предмет приема фосфат-биндеров и препаратов витамина Д. На регулярное употребление фосфат-биндеров (преимущественно кальция карбонат) указали 105 человек (58,3%), неактивные формы витамина Д принимали 45 человек (25,0%), активную форму витамина Д<sub>3</sub> – 2 человека (1,1%).

Все пациенты были проанкетированы по разработанному протоколу и осмотрены для выявления жалоб, анамнестических данных и клинических симптомов, характерных для МКР-ХБП, основные результаты представлены в табл. 2. Наиболее частой жалобой были боли в костях (68,9%) и кожный зуд (67,0%).

Таблица 2. Частота встречаемости различных симптомов и признаков МКР-ХБП

Жалобы	Человек	%
Боли в костях	146	67,9
Кожный зуд	142	66,1
Кальцификаты мягких тканей	20	9,3
Кальцифилаксия	8	3,7
Патологические переломы в анамнезе	14	6,5

Для определения факторов риска развития ВГПТ была проанализирована взаимосвязь уровня ПТГ с полом, возрастом на момент обследования, возрастом на момент начала заместительной почечной терапии, ее стажем и видом, а также с клиническими симптомами МКР-ХБП и показателями фосфорно-кальциевого обмена. В ходе корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая зависимость уровня ПТГ и стажа диализа ( $r=0,21$ ;  $p=0,002$ ), а также обратная зависимость уровня ПТГ и возраста на момент начала заместительной почечной терапии ( $r=-0,32$ ;  $p=0,000001$ ), и несколько более слабая обратная зависимость уровня ПТГ и возраста пациентов на момент обследования ( $r=-0,26$ ;  $p=0,0001$ ). Отмечена слабая статистически значимая взаимосвязь уровня ПТГ и наличия кальцификатов мягких тканей ( $r=0,21$ ;  $p=0,003$ ). Не выявлено значимой корреляции уровня ПТГ и наличия кожного зуда, боли в костях, мышечной слабости. В то же время отмечена прямая взаимосвязь уровня Ри кожного зуда ( $r=0,25$ ;  $p=0,001$ ), а также наличия кальцификатов мягких тканей ( $r=0,25$ ;  $p=0,001$ ). Зарегистрирована прямая корреляция уровней Ри ПТГ:  $r=0,18$ ;  $p=0,036$ , а также обратная зависимость уровней ПТГ и Са<sup>++</sup>:  $r=-0,23$ ;  $p=0,010$ . Далее были также проанализированы все тестированные показатели в подгруппах лиц с низкими, нормальными и высокими уровнями ПТГ (табл. 3).

Таблица 3. Клинические и анамнестические показатели в подгруппах больных с низким, нормальным и высоким уровнем ПТГ

Показатели	Уровень ПТГ, пг/мл			p
	< 150 (n=84)	150-300 (n=33)	>300 (n=98)	
	1	2	3	
Возраст на момент обследования, лет	51,2±10,6	44,2±11,3	44,6±10,1	0,00004
Возраст начала ПЗТ, лет	47,4±11,2	39,5±11,4	39,3±11,0	0,000003
Стаж диализа, лет	3,8±3,4	4,7±4,2	5,2±3,9	0,038

Показатели	Уровень ПТГ, пг/мл			p
	< 150 (n=84) 1	150-300 (n=33) 2	>300 (n=98) 3	
Жалобы на кожный зуд, %	74,7%	62,5%	61,9%	p1-3=0,066 p2-3, p1-2=ns
Жалобы на боли в костях, %	74,7%	50,0%	70,1%	p1-2=0,011 p2-3=0,039 p1-3=ns
Подкожные кальцификаты, %	4,8%	6,3%	14,4%	p1-3=0,052 p2-3, p1-2=ns
Кальцифилаксия, %	2,4%	0%	6,2%	ns
Доля лиц с переломами в анамнезе, %	4,8%	3,1%	9,3%	ns
Доля лиц, получающих препараты Са, %	65,0%	58,1%	58,4%	ns
Са, ммоль/л	2,52±0,37	2,45±0,26	2,41±0,32	0,155
Са++, ммоль/л	1,12±0,18	1,06±0,12	1,01±0,14	0,003
Р, ммоль/л	2,21±0,75	2,33±0,51	2,55±0,81	0,025
Са-Р-продукт	5,57±2,09	5,73±1,52	6,12±2,07	0,257

Выявлены статистически значимые различия возраста пациентов на момент обследования, на момент начала заместительной почечной терапии и ее стажа у пациентов с высокими, нормальными и низкими уровнями ПТГ. Так, доля лиц с возрастом на момент начала заместительной почечной терапии <45 лет оказалась достоверно выше у пациентов с ВГПТ по сравнению с лицами с относительным гипопаратиреозом (72,4% vs 38,1%, p<0,00001). При этом стаж диализа >5 лет был у 43,9% пациентов с ВГПТ и у 26,1% лиц с низким ПТГ (p=0,013). Отмечено, что частота встречаемости кожного зуда минимальна у лиц с ВГПТ, а максимальна – при ПТГ <150 пг/мл (p=0,066). Жалобы на боли в костях практически в равной степени встречались в подгруппах лиц с ВГПТ и относительным гипопаратиреозом, но были достоверно реже у лиц с нормальным уровнем ПТГ. Частота встречаемости подкожных кальцификатов, кальцифилаксии, а также патологических переломов костей в анамнезе оказалась более высокой у лиц с ВГПТ, однако различия между подгруппами не достигли статистической значимости.

Согласно данным литературы, частота регистрации ПТГ в пределах целевых значений составляет от 17,4% в Ливии [3] до 25% в Азии [5] и 26,0-29,5% в Европе, Японии и США [6,7,15]. Частота встречаемости относительного гипопаратиреоза и ВГПТ составила по данным разных авторов 31,1-58,0% и 17-39,4%, соответственно [5,6,7, 15]. По нашим данным целевой уровень ПТГ зарегистрирован только у 15,3% пациентов, а частота встречаемости относительного гипопаратиреоза и ВГПТ составила 39,1% и 45,6%, соответственно. Следует отметить, что в 28,4% случаев уровень ПТГ был выше 600 пг/мл, что составило почти 2/3 всех случаев ВГПТ. Для сравнения: по результатам многоцентрового исследования, оценившем соответствие уровней ПТГ, Са, Р, Са-Р-продукта рекомендациям K/DOQI у 2 392 диализных пациентов Испании, частота регистрации ПТГ >600 пг/мл составила 12% [6]. Таким образом, частота встречаемости и выраженность ВГПТ у диализных пациентов г.Минска значительно выше, чем в доступных нам литературных источниках.

По нашим данным целевой уровень кальция отмечен у 27,6% пациентов; фосфора – у 21,8%; Са-Р-продукта – у 25,3%. По всем четырем параметрам удовлетворяли рекомендациям K/DOQI 1,8% пациентов. В цитированном выше испанском исследовании рекомендуемые K/DOQI уровни были достигнуты по кальцию у 45% пациентов, фосфору – у 55%; Са-Р-продукту – у 73%; ПТГ – у 26%; 7,3% пациентов соответствовали рекомендациям K/DOQI по всем четырем параметрам. При этом препараты витамина Д получали 48% пациентов [6]. В Канаде доля пациентов, у которых уровни Са, Р, Са-Р-продукта и ПТГ находились в рекомендуемых K/DOQI пределах, составила 46%, 53%, 77% и 28% у пациентов на гемодиализе и 52%, 65%, 77% и 23% у пациентов на перитонеальном диализе [14]. Наиболее крупным исследованием, оценившим соответствие показателей Са-Р-обмена и уровня ПТГ рекомендациям K/DOQI, было исследование DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), в котором дважды (DOPPS I в 1996-2001гг. и DOPPS II в 2002-2004гг. в 7 странах (Франция, Германия, Италия, Япония, Испания, Великобритания и США) были оценены уровни ПТГ, Р, Са и Са-Р-продукта. Целевые уровни ПТГ отмечены у 21,4% пациентов в DOPPS I, и у 26,2% в DOPPS II, сывороточного фосфора у 40,8% и 44,4%, кальция – у 40,5% и 42,5%. Только в 4,6% и 5,5% случаев уровни всех 4-х показателей соответствовали рекомендуемым. Доказано, что риск общей и кардиоваскулярной смертности напрямую зависит от каждого из этих четырех показателей [15]. Тот факт, что во втором исследовании показатели были лучше, свидетельствует о хороших потенциальных возможностях улучшения данных показателей, если данной проблеме уделяется должное внимание.

По литературным данным частота гиперфосфатемии колеблется от 22 до 60% [5,6]. Отмечено, что чем выше доля лиц, принимающих фосфат-биндеры, тем реже гиперфосфатемия. В исследовании Lim et al. гиперфосфатемия отмечена в 22% случаев, при этом Са-содержащие фосфат-биндеры получали 94% пациентов, 42% – препараты витамина Д. Как результат – ВГПТ зарегистрирован только в 17% случаев, а низкий ПТГ выявлен у 58% пациентов [5]. Согласно полученным нами результатам, гиперфосфатемия встречается у 75,9% обследованных, что значительно выше доложенных в литературе результатов изучения распространенности гиперфосфатемии. Частота использования фосфат-биндеров значительно ниже – 58,3% пациентов, причем в большинстве случаев прием фосфат-биндеров не имел систематического характера, отсутствовал достаточный контроль уровней Са, Р крови с последующей коррекцией дозы фосфат-биндеров. Активную форму витамина Д3 принимали только 2 пациента (1,1%).

Таким образом, выявленная заметно более низкая частота целевых значений ПТГ и относительного гипопаратиреоза и высокая частота ВГПТ, в том числе средней и тяжелой степени, на наш взгляд, имеет несколько причин. Во-первых, возможности рутинного скрининга уровня ПТГ в отделениях нефрологии и диализа в Республике Беларусь на сегодняшний день ограничены. Во-вторых, регистрируемая значительно более часто у наших пациентов гиперфосфатемия и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как следствие относительно редкого использования фосфат-биндеров, вносят свой ощутимый вклад в формирование ВГПТ. В-третьих, основной причиной относительного гипопаратиреоза у диализных больных является избыточная супрессия ПТГ при лечении активными формами витамина Д<sub>3</sub>, поэтому частота данного состояния достигает до 58% в Европе, в то время как в РБ этот показатель 39,1%.

В результате анализа клинической симптоматики, предположительно ассоциированной с МКР-ХБП, выявлено, что более 2/3 диализных пациентов предъявляют жалобы на кожный зуд и / или боли в костях. Это значительно выше, чем в цитированном выше исследовании DOPPS, где распространенность кожного зуда составила 42%, варьируя от 36% во Франции до 50% в Великобритании [10].

Не было выявлено ассоциации кожного зуда, болей в костях с высоким ПТГ. Напротив, частота встречаемости кожного зуда оказалась несколько выше у пациентов с низким ПТГ (различия статистически не значимы). Выявленная корреляционная взаимосвязь наличия кожного зуда с уровнем фосфора крови свидетельствует в пользу того, что данный симптом является отражением скорее гиперфосфатемии, нежели дисфункции паращитовидных желез.

Боли в костях достоверно реже встречались у пациентов с рекомендуемым К/DOQI уровнем ПТГ, чем у лиц с ПТГ <150 пг/мл и >300 пг/мл, однако поскольку при нормальном уремическом уровне ПТГ данный симптом был отмечен в 50% случаев, его диагностическая значимость для выявления нарушений секреции ПТГ невысока.

Выявлена достаточно высокая распространенность таких осложнений заместительной почечной терапии, как кальцификаты мягких тканей и кальцифилаксия: 9,4% и 3,7%, соответственно. По данным литературы данные осложнения встречаются в 1-4% и ассоциированы с ВГПТ, высоким Са-Р-продуктом и кальцификацией сосудов [2,11]. Патогенез их формирования плохо изучен. Для точной постановки диагноза необходимо гистологическое исследование, которое в типичных случаях выявляет васкулопатию мелких сосудов, сопровождающуюся кальцификацией меди и пролиферацией интимы, фиброзом и тромбозом [2]. Возможным объяснением различий в частоте встречаемости подкожных кальцификатов и кальцифилаксии по нашим результатам и данным зарубежных исследований может быть значительно большая распространенность у пациентов г.Минска вторичного гиперпаратиреоза, в т.ч. средней и тяжелой степени, и большая доля лиц с нарушениями Са-Р-обмена. Кроме того, нами не выполнялось гистологического подтверждения диагноза, что не исключает гипердиагностику данного состояния.

#### Выводы

1. Высокая частота встречаемости дисфункции паращитовидных желез и отсутствие высокоспецифичных симптомов данных нарушений подтверждают необходимость скрининга ПТГ у всех пациентов с терминальной стадией ХБП.

2. Более высокая частота выявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена и нарушений функции паращитовидных желез у диализных пациентов г. Минска в сравнении с аналогичными данными, полученными в Европе, США, Японии и Азии, обусловлена не-

достаточным контролем уровня ПТГ, Са, Р, а также недостаточным использованием фосфат-биндеров и кальцитриола.

3. Факторами риска развития вторичного гиперпаратиреоза является молодой возраст на момент начала заместительной почечной терапии и ее длительный стаж, повышенный уровень фосфора крови и сниженный уровень ионизированного кальция.

#### **Литература**

1. Волгина, Г. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина Д / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 2. С. 116–124.
2. Arseculeratne, G. Calciphylaxis – a topical overview / G. Arseculeratne, A.T. Evans, S.M. Morley // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20(5). P. 493–502.
3. Buargub, M.A. Prevalence and pattern of renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: a cross sectional study of 103 patients / M.A. Buargub, M.F. Nabulsi, T.A. Shafeh // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2006. Vol. 17(3). P. 401–407.
4. Horl, W.H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes / W.H. Horl // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19 (Suppl 5). V2–8.
5. Lim, S. Secondary hyperparathyroidism and calcium phosphate control in a hemodialysis population / S. Lim, N.T. Gun // Acta Med Indones. 2007. Vol. 39(2). P. 71–74.
6. Maduell, F. Assessment of phosphorus and calcium metabolism and its clinical management in hemodialysis patients in the community of Valencia / F. Maduell [et al.] // J Nephrol. 2005. Vol. 18(6). P. 739–748.
7. Mereu, M.C. The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit / M.C. Mereu [et al.] // G Ital Nefrol. 2004. Vol. 21(4). P. 362–370.
8. Moe, S. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe [et al.] // Kidney International. 2006. Vol. 69. P. 1945–1953.
9. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines // [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm).
10. Pisoni, R.L. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / R.L. Pisoni [et al.] // Nephrol Dial Transplant. 2006. Vol. 21(12). P. 3495–3505.
11. Rivet, J. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease: a regulated process associated with in situ osteopontin expression / J. Rivet [et al.] // Arch Dermatol. 2006. Vol. 142(7). P. 900–906.
12. Shigematsu, T. Target range of PTH in ESRD patients / T. Shigematsu [et al.] // Clin Calcium. 2002. Vol. 12(12). P. 1665–1673.
13. Silver, J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism / J. Silver // Nephrol Dial Transplant. 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 2–7.
14. Wei, M. K/DOQI guideline requirements for calcium, phosphate, calcium phosphate product, and parathyroid hormone control in dialysis patients: can we achieve them / M. Wei [et al.] // Int Urol Nephrol. 2006. Vol. 38(3–4). P. 739–743.
15. Young, E.W. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / E.W. Young [et al.] // Am J Kidney Dis. 2004. Vol. 44 (Suppl 2). P. 34–38