

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.716.1/4-074-06:616.61-002
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

Поступила в редакцию 14.04.2022
Received 14.04.2022

**Н. В. Карлович¹, О. С. Спиридонова¹, Т. В. Мохорт¹, Н. А. Васильева²,
В. С. Снапков², Н. С. Сердюченко³**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь

³Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ДИАГНОСТИКЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Аннотация. Диагностические возможности применения биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) и хронической болезнью почек (ХБП) в настоящее время не получили должной оценки.

Нами проанализированы показатели минеральной плотности кости по данным двойной рентгеновской абсорпциометрии, а также биохимические маркеры костного метаболизма остеокальцин (ОС), С-терминальный телопептид коллагена первого типа (СТх), щелочная фосфатаза (ЩФ), в том числе с применением нейросетевого алгоритма, у 452 пациентов с различными стадиями ХБП и у 60 лиц группы сравнения (контроль).

Установлено, что уровни биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП прогрессивно возрастают при усугублении почечной недостаточности и зависят от содержания паратгормона, наличия ВГПТ и остеопороза. Оценка ОС, СТх, ЩФ может использоваться как источник дополнительной информации о состоянии костного обмена у пациентов с ВГПТ и ХБП. Следует учитывать, что у пациентов с ХБП 4–5-й стадии уровни ОС, СТх значительно превышают показатели в здоровой популяции, что обусловлено как повышением метаболизма кости, так и замедлением процессов деградации и элиминации данных маркеров.

С помощью нейросетевого алгоритма изучены референтные интервалы данных показателей в зависимости от стадии ХБП. Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также по многофакторной профилактике и коррекции данной патологии. Только комплексная оценка состояния кости позволяет объективно оценить ее состояние и выбрать эффективный и безопасный способ коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, биохимические маркеры костного метаболизма

Для цитирования: Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 263–277. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

**Natalia V. Karlovich¹, Olga S. Spiridonova¹, Tatiana V. Mokhort¹, Natalya A. Vasilyeva²,
Vitaliy S. Snapkov², Nikolay S. Serdyuchenko³**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

³National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN THE DIAGNOSIS OF MINERAL AND BONE DISORDERS ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. The diagnostic possibilities of using biochemical markers of bone metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) and chronic kidney disease (CKD) have not yet been properly evaluated.

We analyzed indicators of bone mineral density according to double X-ray absorptiometry, as well as biochemical markers of bone metabolism (OC, CTx, ALP), incl. using a neural network algorithm, in 452 patients with various stages of CKD and in 60 persons of the comparison group (control).

It has been established that the levels of biochemical markers of bone metabolism in patients with CKD progressively increase with aggravation of renal failure, and are interrelated with PTH and the presence of SHPT, as well as with the presence of osteoporosis. Estimation of OC, CTx, ALP can be used as a source of additional information about the state of bone metabolism in patients with SHPT and CKD. It should be taken into account that in patients with CKD 4–5, the levels of OC, CTx significantly exceed those in a healthy population, due to both an increase in bone metabolism and a slowdown in the process of degradation and elimination of these markers.

Using a neural network algorithm, we proposed reference intervals for these indicators depending on the stage of CKD. The data obtained are the basis for the development of recommendations for the diagnosis of osteopathy in SHPT and CKD, as well as multifactorial prevention and correction of this pathology. Only a comprehensive assessment of the state of the bone will make it possible to objectively assess its condition and choose an effective and safe way to correct the identified violations.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, biochemical markers of bone metabolism

For citation: Karlovich N. V., Spiridonova O. S., Mokhort T. V., Vasilyeva N. A., Snapkov V. S., Serdyuchenko N. S. Biochemical markers of bone metabolism in the diagnosis of mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease. *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 263–277 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

Введение. Костная патология является осложнением гиперпаратиреоза, в том числе вторичного, развивающегося на фоне хронической болезни почек (ХБП). Специфическая остеопатия у пациентов с ХБП известна как «почечная остеодистрофия», основным этиологическим фактором которой исторически считается нарушение секреции паратгормона (ПТГ) и развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Сам термин, а также классификация почечной остеодистрофии были предложены на основании гистоморфометрии результатов костной биопсии. В связи с инвазивностью, травматичностью и сложностью выполнения данное исследование не получило распространения в клинической практике диагностики и лечения пациентов с ХБП.

Последние 20 лет ведутся активные поиски нового подхода к диагностике костной патологии у пациентов с ВГПТ и ХБП, основанного на использовании других методов исследования состояния костной ткани. В этот период представления о костной патологии у пациентов с ХБП претерпели изменения и вместо термина «почечная остеодистрофия» начали использовать понятие «минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП» (МКН-ХБП). Активная дискуссия ведется по вопросу правомочности применения термина «остеопороз» и использования остеоденситометрии для диагностики костной патологии у данной категории пациентов. Еще более дискуссионным является вопрос о возможности применения маркеров костного метаболизма для диагностики остеопатии у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП [1–10].

Биохимические маркеры костного метаболизма традиционно делятся на две категории: маркеры резорбции кости (щелочная фосфатаза (ЩФ) и остеокальцин (ОС)) и маркеры костеобразования (тартрат-резистентная кислая фосфатаза и продукты деградации коллагена первого типа (С-терминальный телопептид коллагена первого типа (СТх), пиридинолин, деоксипиридинолин). «Идеальный» маркер костного метаболизма должен обладать уникальностью (на его изменение не должно влиять состояние других органов и систем), системностью (т. е. отражать активность метаболизма всего скелета) и обеспечивать корреляцию с гистоморфометрическими данными, кинетикой кальция и изменениями костной массы [11].

Известные в настоящее время маркеры костного метаболизма не отвечают в полной мере вышеперечисленным запросам, что ограничивает их использование в клинической практике. Основным показанием для исследования биохимических маркеров костного метаболизма является оценка динамики остеопороза и остеопатии, в первую очередь на фоне применения специфической терапии [11, 12]. В литературе имеются немногочисленные данные о результатах оценки биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП [13–19]. В опубликованных результатах исследований не установлено значимой диагностической ценности определения данных показателей для диагностики ВГПТ и ассоциированной костной патологии [14]. Вместе с тем было показано, что данные показатели коррелируют между собой, с уровнем ПТГ и с некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило Mazzaferrro с соавт. рекомендовать определение СТх для оценки метаболизма кости при почечной остеодистрофии [13].

Цель исследования – оценить биохимические маркеры костного метаболизма у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек, их взаимосвязь с вторичным гиперпаратиреозом и показателями минеральной плотности костной ткани.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 452 пациента с ХБП (262 (58,0 %) женщины, 190 (42,0 %) мужчин) и 60 лиц группы сравнения без ХБП (35 (58,3 %) женщин, 25 (41,7 %) мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет. Для проведения анализа пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП: группа 1 – 23 пациента с ХБП 1 и ХБП 2 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин); группа 2 – 41 пациент с ХБП 3 (СКФ 59–30 мл/мин); группа 3 – 80 пациентов с ХБП 4 (СКФ 29–15 мл/мин); группа 4 – 40 пациентов с ХБП 5, не получавших заместительную почечную терапию; группа 5 – 240 пациентов с ХБП 5Д (диализные пациенты); группа 6 – 28 пациентов с почечным трансплантатом.

Сывороточные уровни ПТГ, витамина Д (25(OH)D), кальция (Ca), фосфора (P), ЩФ, ОС, СТх определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Референтные интервалы, пределы значений оцениваемых показателей представлены в табл. 1.

Остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (ПОП), проксимальных отделов бедренных костей (ПОБ), шеек бедренных костей (ШБ), лучевой кости (ЛК), дистальной части ЛК (ЛК 33 %) выполняли на аппарате ProdigyLunar (GeneralElectric, США) методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), с оценкой абсолютного значения минеральной плотности кости (МПК) в г/см² и расчетом Z-критерия ($Z_{кр}$) и T-критерия ($T_{кр}$), трабекулярного костного индекса поясничного отдела позвоночника (ТКИ) и $Z_{кр}$ ТКИ. Оснащенный компьютерной программой денситометр позволял на основании абсолютного значения МПК автоматически рассчитать показатели $T_{кр}$, $Z_{кр}$, ТКИ и $Z_{кр}$ ТКИ. В качестве конечных точек оценки МПК были проанализированы 14 показателей ДРА: МПК ПОП, $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, МПК ШБ, $T_{кр}$ ШБ, $Z_{кр}$ ШБ, МПК ПОБ, $T_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ПОБ, МПК ЛК 33 %, $T_{кр}$ ЛК 33 %, $Z_{кр}$ ЛК 33 %, ТКИ ПОП, $Z_{кр}$ ТКИ ПОП.

Анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat Soft, 2001) и Anaconda (Python), изучение статистических параметров распределения признаков – с использованием методов описательной статистики. Для сравнения групп между собой применяли соответствующие параметрические и непараметрические тесты. Для оценки нормальности распределения вышеперечисленных показателей применяли критерий Шапиро–Уилка, а также визуальный метод квантилей. Распределение всех показателей ДРА было сходным и приближалось к нормальному, а распределение уровней ПТГ значительно отличалось от нормального. Критический уровень значимости при доверительном оценивании параметров распределения принимали равным 0,05.

При анализе данных для кластеризации пациентов по группам и выделения группы с наиболее оптимальными показателями применяли нейросетевой алгоритм (автоэнкодер), состоящий из энкодера и декодера. Энкодер состоял из двух слоев: 100 нейронов в первом слое и 50 нейронов во втором. Декодер имел соответствующую структуру, но слои располагались в обратном порядке. Скрытый слой состоял из 3 нейронов. Данное ограничение на количество нейронов в скрытом слое позволяло модели отбирать наиболее значимые параметры (комбинации параметров). Далее

Таблица 1. Референтные интервалы оцениваемых биохимических и гормональных показателей
Table 1. Reference intervals of the estimated biochemical and hormonal parameters

Показатель	Референтный интервал
Креатинин, мкмоль/л:	
женщины	44–80
мужчины	62–106
ПТГ, пг/мл	15,0–65,0
25(OH)D, нг/мл	20,6–47,0
Ca, ммоль/л	2,1–2,6
P, ммоль/л	0,9–1,5
ЩФ, Ед/л	35–129
ОС, нг/мл:	
женщины:	
пременопауза	11,0–43,0
постменопауза	15,0–46,0
мужчины:	
18–30 лет	24,0–70,0
30–50 лет	14,0–42,0
>50 лет	14,0–46,0
СТх, нг/мл:	
женщины:	
пременопауза	0,162–0,436
постменопауза	0,330–0,782
мужчины:	
18–30 лет	0,158–0,442
30–50 лет	0,104–0,504
>50 лет	0,164–0,364

на модель подавали обучающие данные. Сигнал снимался со скрытого слоя и обрабатывался с помощью методов кластеризации без учителя (метод k-средних, DBSCAN).

Результаты исследования. Результаты анализа средних значений точечных оценок биохимических показателей и параметров остеоденситометрии у пациентов с ХБП и в группе сравнения, а также в группах пациентов с различными стадиями ХБП представлены в табл. 2, 3. Возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), уровни Са, Р в крови, показатели остеоденситометрии представлены в виде $M \pm SD$, прочие биохимические показатели – в виде $Me [LQ-UQ]$.

Т а б л и ц а 2. Клиническая характеристика пациентов с ХБП и лиц группы сравнения

Table 2. Clinical characteristics of the patients with CKD and the comparison group

Показатель	Пациенты с ХБП (n = 455)	Пациенты группы сравнения (n = 60)	Достоверность различий	
Возраст, лет	49,3 ± 13,8	46,5 ± 15,2	$t = 1,79; p = 0,069$	
ИМТ, кг/м ²	25,8 ± 5,3	24,8 ± 4,8	$t = 1,74; p = 0,082$	
СКФ, мл/мин	18,4 ± 20,2	80,6 ± 14,0	$t = 23,04; p = 0,001$	
ПТГ, пг/мл	189,7 [73,6–465,2]	43,6 [33,2–54,7]	$z = 9,65; p = 0,000$	
25(ОН)D, нг/мл	13,5 [7,6–23,7]	22,1 [19,2–27,6]	$z = 5,31; p = 0,000$	
ОС, нг/мл	199,4 [66,4–316,1]	23,3 [18,4–27,7]	$z = 10,16; p = 0,000$	
СТх, нг/мл	1,54 [0,84–2,88]	0,41 [0,29–0,57]	$z = 9,83; p = 0,000$	
ЩФ, Ед/л	103,4 [71,1–179,8]	62,5 [51,4–71,5]	$z = 8,00; p = 0,000$	
Са, ммоль/л	2,38 [2,24–2,56]	2,45 [2,35–2,50]	$z = 1,89; p = 0,059$	
Р, ммоль/л	1,65 [1,27–2,30]	1,14 [1,04–1,23]	$z = 8,46; p = 0,000$	
ПОП	МПК	1,12 ± 0,21	1,22 ± 0,15	$t = 3,62; p = 0,0003$
	$T_{кр}$	–0,74 ± 1,62	0,21 ± 1,22	$t = 4,24; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	–0,36 ± 1,50	0,27 ± 1,10	$t = 3,06; p = 0,0023$
ШБ	МПК	0,86 ± 0,16	0,99 ± 0,15	$t = 5,46; p = 0,0000$
	$T_{кр}$	–1,21 ± 1,28	–0,254 ± 1,09	$t = 4,88; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	–0,65 ± 1,16	–0,05 ± 1,09	$t = 3,37; p = 0,0008$
ПОБ	МПК	0,91 ± 0,18	1,03 ± 0,15	$t = 3,52; p = 0,0005$
	$T_{кр}$	–1,00 ± 1,36	0,20 ± 1,24	$t = 4,30; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	–0,59 ± 1,26	0,31 ± 1,03	$t = 3,54; p = 0,0004$
ЛК 33 %	МПК	0,81 ± 0,15	0,87 ± 0,11	$t = 1,74; p = 0,0839$
	$T_{кр}$	–1,38 ± 1,47	–0,62 ± 0,86	$t = 2,56; p = 0,0110$
	$Z_{кр}$	–0,93 ± 1,45	–0,05 ± 0,87	$t = 2,95; p = 0,0035$
ЛК	МПК	0,63 ± 0,13	0,63 ± 0,14	$t = 0,26; p = 0,7927$
	$T_{кр}$	–1,43 ± 1,79	–0,38 ± 1,44	$t = 2,29; p = 0,0230$
	$Z_{кр}$	–1,00 ± 1,78	–0,31 ± 1,45	$t = 1,51; p = 0,1333$
ТКИ	Значение	1,31 ± 0,15	1,41 ± 0,10	$t = 3,74; p = 0,0003$
	$Z_{кр}$	–0,82 ± 1,67	0,33 ± 0,94	$t = 3,13; p = 0,0022$

Т а б л и ц а 3. Биохимические и денситометрические параметры у пациентов с различными стадиями ХБП

Table 3. Biochemical and densitometric parameters in patients with different stages of CKD

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Достоверность различий
ПТГ, пг/мл	53,3 [36,1–68,0]	51,2 [33,1–81,3]	151,7 [100,3–206,1]	280,8 [183,6–437,7]	349,5 [131,9–837,2]	85,2 [46,6–161,6]	$H = 142,6;$ $p = 0,000$
25(ОН)D, нг/мл	19,8 [11,1–27,4]	17,1 [9,7–23,9]	10,4 [6,3–16,9]	9,7 [5,0–12,6]	16,8 [10,1–36,4]	12,3 [4,9–19,3]	$H = 42,3;$ $p = 0,000$
ОС, нг/мл	18,4 [11,5–24,7]	30,3 [16,1–48,1]	87,0 [58,6–150,9]	161,2 [90,4–262,1]	300,0 [269,9–681,8]	41,2 [21,9–128,6]	$H = 282,6;$ $p = 0,000$
СТх, нг/мл	0,26 [0,16–0,56]	0,56 [0,29–0,82]	1,11 [0,77–1,50]	1,94 [1,29–2,58]	2,57 [1,53–4,20]	0,92 [0,50–1,30]	$H = 208,1;$ $p = 0,000$
ЩФ, Ед/л	185,0 [140,0–234,0]	128,0 [89,0–201,0]	134,5 [86,0–225,9]	147,5 [78,0–208,0]	91,4 [64,5–154,6]	98,0 [66,0–136,0]	$H = 32,5;$ $p = 0,000;$
Са, ммоль/л	2,33 ± 0,17	2,40 ± 0,16	2,33 ± 0,21	2,23 ± 0,23	2,48 ± 0,31	2,41 ± 0,26	$F = 8,0;$ $p = 0,000$

Окончание табл. 3

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Достоверность различий
Р, ммоль/л		1,22 ± 0,20	1,18 ± 0,25	1,29 ± 0,29	1,59 ± 0,35	2,32 ± 0,71	1,22 ± 0,32	$F = 75,6$; $p = 0,000$
ПОП	МПК	1,24 ± 0,17	1,20 ± 0,19	1,13 ± 0,20	1,13 ± 0,22	1,08 ± 0,20	1,09 ± 0,22	$F = 4,97$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	0,28 ± 1,39	-0,05 ± 1,55	-0,59 ± 1,58	-0,58 ± 1,70	-1,00 ± 1,59	-1,00 ± 1,67	$F = 5,11$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,42 ± 1,18	0,24 ± 1,39	-0,00 ± 1,42	0,07 ± 1,49	-0,69 ± 1,49	-0,70 ± 1,50	$F = 7,14$; $p = 0,000$
ШБ	МПК	1,00 ± 0,16	0,92 ± 0,16	0,82 ± 0,14	0,82 ± 0,17	0,87 ± 0,16	0,80 ± 0,18	$F = 7,12$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	-0,04 ± 1,35	-0,70 ± 1,35	-1,50 ± 1,09	-1,45 ± 1,40	-1,22 ± 1,20	-1,71 ± 1,44	$F = 7,42$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,14 ± 1,14	-0,15 ± 1,30	-0,71 ± 0,94	-0,63 ± 1,07	-0,72 ± 1,15	-1,27 ± 1,30	$F = 5,52$; $p = 0,000$
ПОБ	МПК	1,05 ± 0,15	0,98 ± 0,17	0,90 ± 0,17	0,89 ± 0,18	0,90 ± 0,17	0,82 ± 0,19	$F = 5,87$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	0,15 ± 1,21	-0,41 ± 1,38	-1,04 ± 1,30	-0,96 ± 1,37	-1,10 ± 1,30	-1,72 ± 1,44	$F = 6,62$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,23 ± 1,01	-0,02 ± 1,33	-0,49 ± 1,13	-0,37 ± 1,02	-0,74 ± 1,25	-1,39 ± 1,34	$F = 7,03$; $p = 0,000$
ЛК 33 %	МПК	0,93 ± 0,15	0,94 ± 0,10	0,85 ± 0,11	0,77 ± 0,13	0,80 ± 0,15	0,78 ± 0,20	$F = 2,93$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	-0,70 ± 1,47	-0,21 ± 1,01	-0,91 ± 1,08	-1,50 ± 1,30	-1,53 ± 1,50	-1,89 ± 2,00	$F = 2,80$; $p = 0,018$
	$Z_{кр}$	-0,70 ± 1,45	-0,45 ± 0,90	-0,10 ± 1,12	-0,52 ± 0,93	-1,26 ± 1,45	-1,52 ± 1,86	$F = 7,06$; $p = 0,000$
ЛК	МПК	0,75 ± 0,13	0,74 ± 0,11	0,66 ± 0,11	0,60 ± 0,10	0,62 ± 0,13	0,60 ± 0,16	$F = 3,06$; $p = 0,011$
	$T_{кр}$	-0,20 ± 1,79	-0,11 ± 1,48	-0,81 ± 1,44	-1,50 ± 1,58	-1,62 ± 1,78	-2,10 ± 2,45	$F = 3,28$; $p = 0,007$
	$Z_{кр}$	-0,20 ± 1,78	0,78 ± 1,21	-0,07 ± 1,50	-0,50 ± 1,26	-1,37 ± 1,74	-1,71 ± 2,31	$F = 6,57$; $p = 0,000$
ТКИ	Значение	1,40 ± 0,11	1,43 ± 0,03	1,34 ± 0,16	1,32 ± 0,15	1,30 ± 0,15	1,38 ± 0,11	$F = 5,08$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	-0,80 ± 0,28	0,37 ± 0,58	-0,53 ± 1,39	-0,82 ± 1,67	-0,85 ± 1,57	-0,33 ± 1,20	$F = 4,99$; $p = 0,000$

Как следует из табл. 2, несмотря на сопоставимость пациентов групп по возрасту, массе тела, ИМТ, средние значения всех тестируемых биохимических и денситометрических параметров достоверно различались у пациентов с ХБП и в группе сравнения.

Анализ данных пациентов с различными стадиями ХБП (табл. 3) показал:

достоверный рост средних значений ПТГ, ОС, СТх с усугублением стадии ХБП вплоть до терминальной и тенденцию к улучшению показателей в группе 6 (трансплантированные пациенты); отсутствие изменений среднего уровня ЩФ у пациентов с различными стадиями ХБП;

прогрессивное снижение уровня 25(ОН)D при нарастании стадии ХБП и некоторое увеличение средних значений у пациентов с терминальной стадией ХБП, что указывает на прием данными пациентами лекарственных средств – Са и витамина Д.

Установлено, что средние показатели СТх и ОС у пациентов с ХБП, начиная с ХБП 3, превышают верхнюю границу общепопуляционного референтного интервала и далее продолжают прогрессивно нарастать. Их уровни при ХБП 5Д в 7–10 раз превышают верхний предел нормы в общей популяции.

Проведенный анализ ранговой корреляции по Спирмену выявил достоверные взаимосвязи уровня ОС с СКФ ($r = -0,80$) и ПТГ ($r = 0,69$), уровня СТх – с СКФ ($r = -0,78$) и ПТГ ($r = 0,75$). Также установлена значительно более слабая корреляционная взаимосвязь уровней ЩФ и ПТГ ($r = 0,22$).

При сравнении подгрупп с различными интервалами уровня ПТГ установлено, что значения данных маркеров прогрессивно нарастают при увеличении уровня ПТГ.

Для кластеризации пациентов с целью определения оптимальных биохимических и денситометрических показателей была построена модель нейросетевого алгоритма (автоэнкодера), состоящего из энкодера и декодера, применен алгоритм DBSCAN и метод *k*-средних. В результате были получены 4 группы (кластера): 0, 1, 2, 3. Далее в каждом кластере проведена оценка распределения показателей биохимических маркеров костного метаболизма в кластерах, в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения. В кластере 0 отмечены наиболее высокие средние уровни, наиболее выраженный разброс значений ПТГ, ОС, СТх, Р и наиболее низкий уровень витамина Д. В кластере 3, напротив, наблюдались наиболее низкие значения указанных показателей и наименее выраженный разброс их значений, наиболее высокий уровень витамина Д и наименьшее снижение показателей ДРА. Кластеры 1 и 2 практически не отличались по средним значениям показателей и разбросу значений. По результатам анализа определено, что пациенты кластера 3 имеют оптимальные показатели ПТГ и костного метаболизма.

Установлено, что ПТГ возрастает выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала при значении СКФ 35 мл/мин и ниже. На основании анализа результатов нейросетевого алгоритма нами ранее определены верхние границы референтного интервала ПТГ в подгруппах пациентов с разными уровнями СКФ: подгруппа 1 (СКФ > 35 мл/мин) – 65 пг/мл; подгруппа 2 (СКФ = 15–35 мл/мин) – 185 пг/мл; подгруппы 3 (СКФ < 15 мл/мин, без заместительной почечной терапии) и 4 (диализные пациенты) – 500 пг/мл [20]. В соответствии с данными критериями в исследованной когорте пациентов с ХБП частота ВГПТ составила 33,6 %, при этом доля пациентов с повышением уровня ПТГ выше общепопуляционной верхней границы референтного интервала 65 пг/мл составила 78,8 %.

Результаты оценки биохимических показателей костного метаболизма у пациентов с ХБП в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ, в том числе в подгруппах 1–4, с учетом разработанных нами критериев диагностики ВГПТ, отличающихся в зависимости от СКФ, представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4. Уровни биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП с наличием или отсутствием ВГПТ, в том числе в подгруппах 1–4, Me (LQ–UQ)

Table 4. Levels of biochemical markers of bone metabolism in patients with CKD with and without SHPT, incl. subgroups 1–4, Me (LQ–UQ)

Категория пациентов		ЩФ, Ед/л	ОС, нг/мл	СТх, нг/мл
Подгруппа 1	ВГПТ+	153,0 (88,0–215,0)	36,4 (20,2–76,1)	0,68 (0,39–1,12)
	ВГПТ–	140,0 (100,0–228,5)	18,4 (13,5–32,7)	0,35 (0,18–0,65)
	Различия	$z = -0,03; p = 0,979$	$z = 3,04; p = 0,002$	$z = 3,33; p = 0,001$
Подгруппа 2	ВГПТ+	158,0 (96,0–245,0)	153,2 (85,4–189,3)	1,38 (1,07–1,62)
	ВГПТ–	111,5 (71,0–185,7)	63,8 (37,2–99,0)	0,92 (0,60–1,28)
	Различия	$z = 2,14; p = 0,033$	$z = 4,75; p = 0,000$	$z = 3,60; p = 0,000$
Подгруппа 3	ВГПТ+	206,0 (176,0–318,0)	260,3 (172,2–300,0)	3,25 (2,59–3,89)
	ВГПТ–	113,3 (78,0–200,6)	152,4 (90,4–237,9)	1,81 (1,29–2,36)
	Различия	$z = 1,61; p = 0,107$	$z = 1,66; p = 0,096$	$z = 2,42; p = 0,016$
Подгруппа 4	ВГПТ+	150,3 (97,5–299,8)	535,4 (300,0–1454,0)	4,49 (3,28–5,84)
	ВГПТ–	75,3 (56,2–98,0)	300,0 (200,8–349,8)	1,80 (1,14–2,68)
	Различия	$z = 8,00; p = 0,000$	$z = 6,00; p = 0,000$	$z = 10,06; p = 0,000$
Все пациенты с ХБП	ВГПТ+	156,3 (96,4–268,0)	300,0 (139,9–859,6)	2,89 (1,31–4,69)
	ВГПТ–	91,4 (63,1–154,5)	146,9 (53,4–300,0)	1,23 (0,72–2,02)
	Различия	$z = 7,07; p = 0,000$	$z = 5,85; p = 0,000$	$z = 8,34; p = 0,000$

Как следует из табл. 4, в целом у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП средние значения ОС, СТх и ЩФ достоверно выше, чем у пациентов без ВГПТ. Данные различия прослеживаются во всех подгруппах пациентов, однако достигают максимальных значений у диализных пациентов (подгруппа 4).

Общепризнанным критерием остеопороза в настоящее время является значение $T_{кр}$ менее $-2,5$, значения $T_{кр}$ от $-1,0$ до $-2,5$ соответствуют сниженной, более $-1,0$ – нормальной МПК. Большинство экспертов сходятся во мнении, что в возрастной группе 20–50 лет также целесообразно выполнять оценку по T -критерию, в первую очередь в ПОП, ШБ, ПОБ, ЛК 33 %. У пациентов с гиперпаратиреозом обсуждается значимость оценки дистальной части луча, где преобладает кортикальная ткань, поскольку известно, что гиперпаратиреоз приводит к потере в первую очередь кортикальной костной массы [10–12, 21].

Среди включенных в исследование пациентов с ХБП частота остеопороза составила от 13,8 % в ПОБ и ШБ до 28,2 % в ЛК. В группе сравнения – 3,3 % в ПОП, 1,7–2,0 % в ШБ и ЛК, 0 % в ПОБ и ЛК 33 % ($p < 0,05$). При сравнении групп пациентов с различными стадиями ХБП отмечено достоверное увеличение частоты остеопороза до 20 % у пациентов с ХБП 4 в сравнении с лицами без ХБП и с ХБП 1–3 ($p < 0,05$). Максимальная частота остеопороза зарегистрирована у пациентов с терминальной стадией ХБП и у пациентов, перенесших трансплантацию: 16,7–18,5 % в ПОП, 27,5–38,5 % в ШБ, 16,7–33,3 % в ЛК 33 %.

Для определения наиболее значимых параметров МПК проведено сравнение медиан показателей в полученных при выполнении нейросетевого алгоритма на скрытом слое автоэнкодера кластерах 0–3, с помощью критерия Краскела–Уолисса (непараметрический метод) и методом одномерного дисперсионного анализа (параметрический метод), а также метода главных компонент. Наиболее значимыми являются параметры с наибольшей дисперсией, с максимальными коэффициентами при анализе компонент, имеющие наибольшее значение статистики и уровня значимости p . В порядке убывания степени значимости это $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, $T_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ШБ, $T_{кр}$ ШБ, $Z_{кр}$ ЛК 33 %, $Z_{кр}$ ЛК, $T_{кр}$ ЛК 33 %, $T_{кр}$ ЛК.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи ОС, СТх и ЩФ с показателями МПК. Наиболее сильная взаимосвязь зафиксирована для СТх. С учетом максимальной значимости показателей ПОП, а также того факта, что возраст участников исследования составил 20–70 лет, для разделения участников на подгруппы с удовлетворительной и низкой МПК за основу был взят $T_{кр}$ ПОП $< -2,5$. Результаты сравнения подгрупп пациентов с наличием или отсутствием остеопороза в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ, а также в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 5.

Таблица 5. Биохимические показатели в подгруппах пациентов с ВГПТ и без ВГПТ и в группе сравнения в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза, Ме (LQ–UQ)

Table 5. Biochemical parameters in subgroups of patients with SHPT and without SHPT, and in the comparison group, depending on the presence or absence of osteoporosis, Me (LQ–UQ)

Категория пациентов		ПТГ, пг/мл	25(ОН)D, нг/мл	ОС, нг/мл	СТх, нг/мл	ЩФ, Ед/л
Группа сравнения	$T_{кр} \geq -2,5$	43,0 (30,4–53,8)	22,2 (19,1–27,3)	22,2 (17,0–27,2)	0,39 (0,28–0,57)	61,6 (51,0–70,0)
	$T_{кр} < -2,5$	47,8 (40,7–54,9)	35,1 (33,9–36,3)	32,8 (23,5–42,2)	0,47 (0,45–0,48)	75,0 (62,7–87,2)
	Различия	$z = 0,51; p = 0,611$	$z = 1,96; p = 0,049$	$z = 1,30; p = 0,193$	$z = 0,55; p = 0,581$	$z = 1,19; p = 0,233$
Пациенты с ХБП	$T_{кр} \geq -2,5$	176,9 (69,1–389,6)	13,4 (7,7–23,6)	177,2 (60,7–301,5)	1,41 (0,79–2,68)	99,5 (69,5–177,6)
	$T_{кр} < -2,5$	401,9 (139,5–918,3)	13,6 (6,0–24,5)	294,1 (121,8–432,9)	2,32 (1,46–4,36)	142,4 (93,0–246,0)
	Различия	$z = 3,68; p = 0,000$	$z = -0,38; p = 0,704$	$z = 2,73; p = 0,006$	$z = 4,04; p = 0,000$	$z = 3,25; p = 0,001$
ХБП ВГПТ+	$T_{кр} \geq -2,5$	648,7 (220,6–1064,0)	14,3 (7,23–28,5)	292,2 (116,6–859,6)	2,59 (1,21–4,65)	158,0 (96,0–260,0)
	$T_{кр} < -2,5$	770,7 (540,9–1160,0)	16,2 (8,7–26,0)	300,0 (233,7–869,1)	3,68 (1,97–4,96)	152,0 (101,0–303,8)
	Различия	$z = 1,52; p = 0,128$	$z = 0,42; p = 0,674$	$z = 1,54; p = 0,125$	$z = 1,64; p = 0,101$	$z = 0,80; p = 0,423$
ХБП ВГПТ–	$T_{кр} \geq -2,5$	119,7 (52,4–238,5)	13,0 (7,8–23,0)	146,7 (47,4–300,0)	1,17 (0,68–2,01)	89,0 (63,0–142,0)
	$T_{кр} < -2,5$	136,1 (61,1–213,2)	12,6 (4,7–18,7)	159,5 (110,1–300,0)	1,61 (1,03–2,28)	111,4 (75,6–176,0)
	Различия	$z = 0,04; p = 0,967$	$z = -1,29; p = 0,198$	$z = 0,69; p = 0,488$	$z = 1,75; p = 0,079$	$z = 1,72; p = 0,085$

Как видно из табл. 5, в группе сравнения не выявлено достоверных различий между биохимическими маркерами пациентов с наличием или отсутствием остеопороза. При этом в общей группе пациентов с ХБП в подгруппе пациентов с остеопорозом средние значения ПТГ, ОС, СТх, ЩФ достоверно выше, чем у лиц без остеопороза. Установленные тенденции у пациентов с наличием или отсутствием ХБП сохранялись и при сравнении внутри подгрупп, однако различия статистически не значимы.

С учетом изложенного выше очевидно, что определение биохимических маркеров костного метаболизма предоставляет дополнительную информацию в отношении диагностики МКН-ХБП. У пациентов с ХБП в связи с особенностями секреции маркеров костного метаболизма и продолжительностью циркуляции их в крови применение для интерпретации результатов их оценки общепопуляционных референтных интервалов не позволяет адекватно судить о состоянии костного метаболизма.

Для определения референтных интервалов биохимических маркеров костного метаболизма в зависимости от стадии ХБП была использована построенная ранее модель нейросетевого алгоритма. В каждом из четырех кластеров проведена оценка распределения показателей биохимических маркеров костного метаболизма в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения. Результаты представлены на рис. 1–3.

Установлены достоверные различия всех биохимических показателей костного и минерального метаболизма внутри каждого кластера в зависимости от группы по уровню СКФ. При этом степень изменений варьируется в зависимости от кластера. Представителей группы сравнения среди кластеров 0 и 1 не оказалось. В кластере 0 не было пациентов с ХБП и сохранной функцией почек. Пациенты кластера 3 не отличались от лиц группы сравнения по уровню ПТГ, ОС и СТх, однако имели несколько более высокие уровни ЩФ.

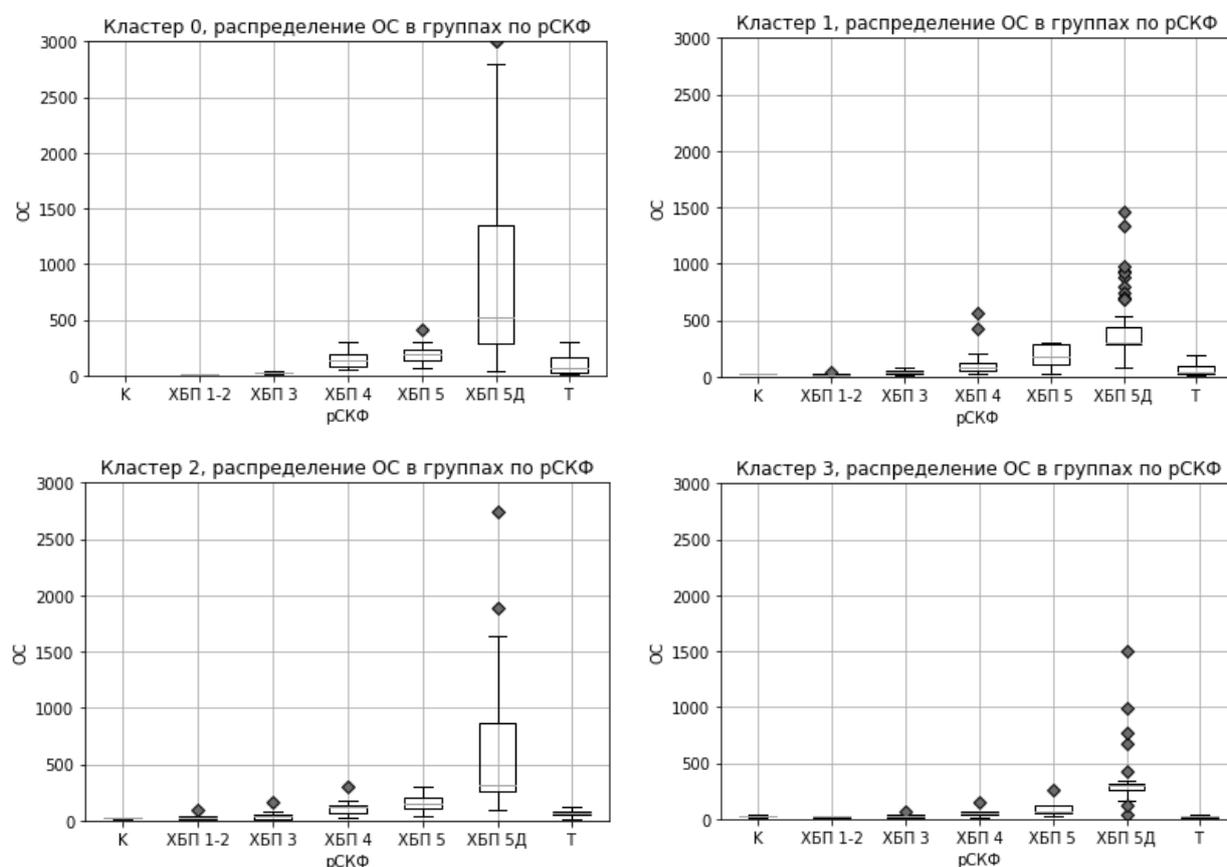


Рис. 1. Распределение уровня ОС в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 1. Distribution of the OC level depending on the cluster and stage of CKD

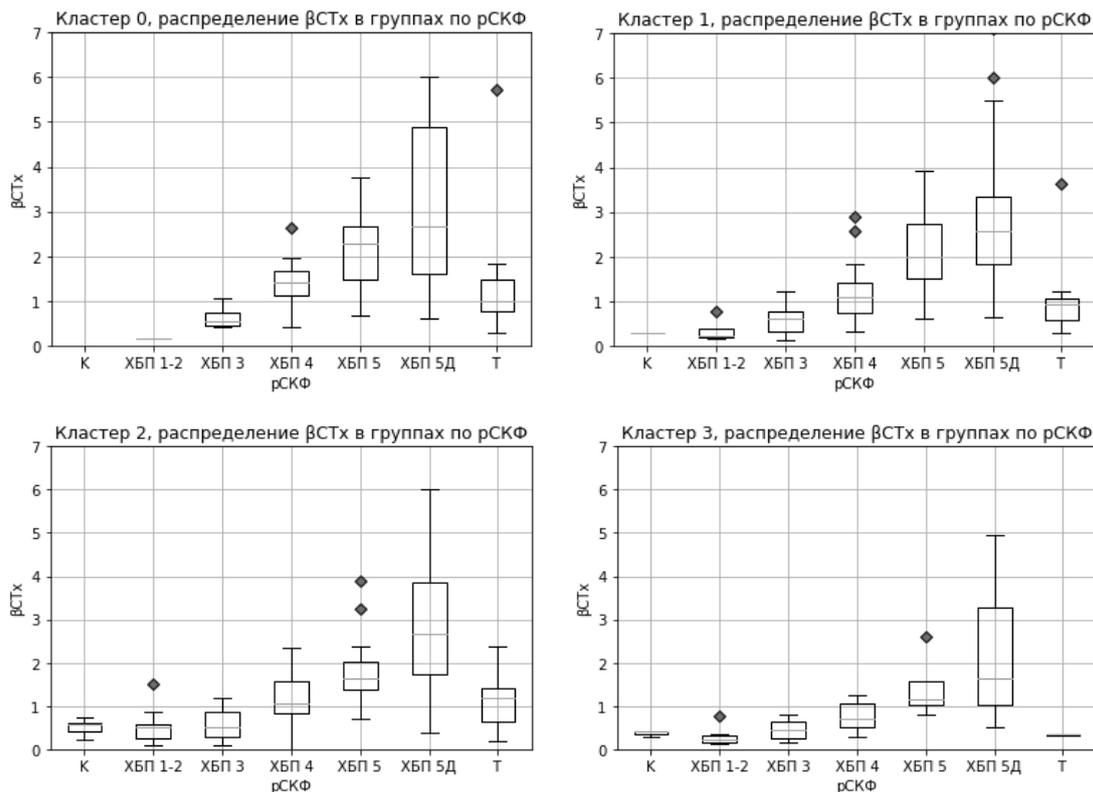


Рис. 2. Распределение уровня СТх в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 2. Distribution of the CTx level depending on the cluster and stage of CKD

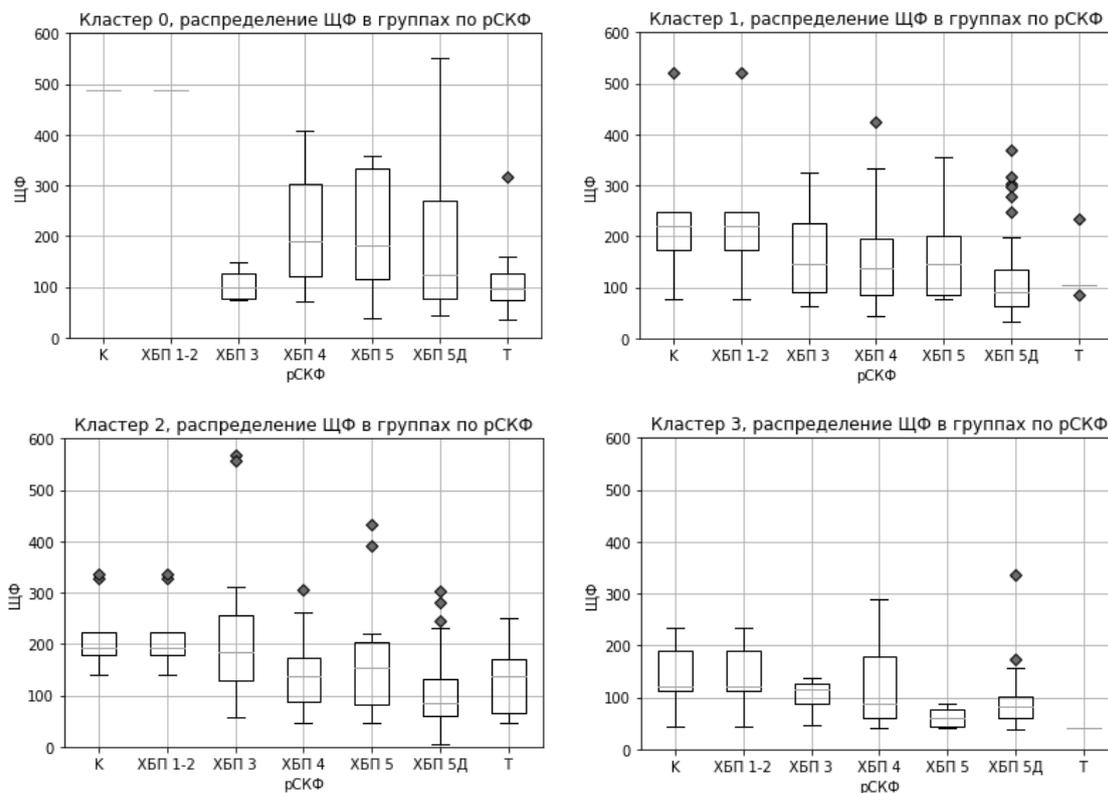


Рис. 3. Распределение уровня ЩФ в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 3. Distribution of the ALP level depending on the cluster and stage of CKD

В группе пациентов с ХБП 3 в кластере 3 выявлено некоторое повышение концентраций ПТГ, ЩФ, ОС и СТх в сравнении с лицами группы сравнения и пациентами с ХБП с сохранной функцией почек. В то же время в других кластерах этой группы отмечен прирост и/или дисбаланс данных маркеров костного метаболизма. У пациентов с ХБП 4 в кластере 3 выявлен дальнейший умеренный равномерный прирост всех параметров костного обмена, а в кластерах 0–2 – выраженный прирост и/или дисбаланс. В группе пациентов с ХБП 5 в кластере 3 наблюдалась сходная тенденция к росту ПТГ, а уровни ЩФ, ОС и СТх были значительно выше, чем в других группах пациентов с ХБП. Выявленные высокие значения биохимических маркеров костного метаболизма являются следствием значимого снижения их элиминации у диализных пациентов, однако существенные различия между кластерами позволяют утверждать, что помимо длительной циркуляции в организме имеется значимое повышение их секреции. Особенно выражен данный процесс у диализных пациентов в кластере 0. По результатам кластеризации определено, что оптимальное состояние костного метаболизма соответствует показателям кластера 3. Значения биохимических маркеров костного метаболизма кластера 3 в группах пациентов с различными стадиями ХБП может быть принято за референтный интервал данных показателей. В табл. 6 представлены точечные оценки квантилей уровней ОС, СТх, ЩФ в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения.

Таблица 6. Квантили уровней ОС, СТх, ЩФ в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения

Table 6. Quantiles of levels of ОС, СТх, ALP in groups of patients with different stages of CKD and in the comparison group

Показатель	Группа	Q_50	Q_25	Q_75	Q_10	Q_90	Q_2,5	Q_97,5
СТх, нг/мл	0	0,41	0,34	0,41	0,30	0,41	0,28	0,42
	1	0,21	0,17	0,31	0,14	0,52	0,12	0,69
	2	0,45	0,25	0,62	0,19	0,70	0,17	0,78
	3	0,69	0,51	1,05	0,32	1,17	0,29	1,24
	4	1,16	1,01	1,57	0,88	2,18	0,82	2,49
	5	1,63	1,03	3,29	0,74	4,37	0,60	4,76
	6	0,34	0,33	0,35	0,32	0,35	0,32	0,36
ОС, нг/мл	0	20,6	18,6	26,2	17,4	29,5	16,9	31,2
	1	17,9	13,8	18,5	11,6	20,6	10,3	23,0
	2	18,3	14,5	33,3	12,9	45,2	11,1	58,6
	3	54,0	37,2	65,6	25,4	100,5	17,7	135,2
	4	66,4	47,3	124,2	35,2	205,9	29,2	246,7
	5	300,0	253,5	319,3	172,6	548,1	112,4	1052,5
	6	22,0	16,6	27,3	13,4	30,6	11,8	32,2
ЩФ, Ед/л	0	66,6	64,5	68,6	63,2	69,9	62,6	70,5
	1	121,6	111,5	189,0	79,6	215,4	53,3	229,4
	2	115,5	87,5	126,3	50,6	133,5	46,4	136,1
	3	88,0	60,0	178,0	51,0	274,4	44,3	286,1
	4	59,5	44,3	77,5	42,9	83,8	42,2	87,0
	5	82,4	59,9	100,1	48,5	154,3	38,6	438,2
	6	41,0	40,5	41,5	40,2	41,8	40,1	42,0

Результаты анализа квантилей (3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 %) биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП данного референтного кластера позволили принять решение относить к референтному интервалу концентрации показателей в пределах от значения квантиля 10 % до значения квантиля 90 %. Границы референтного диапазона ОС не имеют значимых различий у пациентов с ХБП 0–3 и составляют 12–55 пг/мл. Нижний предел в данных группах сохраняется практически неизменным вне зависимости от стадии ХБП, а верхний предел референтного диапазона демонстрирует тенденцию к постепенному росту. Вместе с тем для пациентов с ХБП 1–3 может быть установлен единый референтный интервал, соответ-

ствующий интервалу для общей популяции. У пациентов с ХБП 4–5 установлены следующие референтные диапазоны: с ХБП 4 – 55–125 пг/мл, с ХБП 5 до диализа – 35–235, у диализных – 70–550 пг/мл.

СТх демонстрирует схожую тенденцию. Границы референтных диапазонов не имеют значимых различий у пациентов с ХБП 0–3 и составляют 0,2–0,8 пг/мл. При этом нижняя граница референтного интервала практически неизменна, а верхняя демонстрирует тенденцию к постепенному росту. Референтный интервал для пациентов с ХБП 1–3 может быть установлен на уровне общепопуляционного, у пациентов с ХБП 4 – 0,3–1,2 пг/мл, с ХБП 5 до диализа – 0,7–2,3, у диализных – 0,7–2,5 пг/мл.

Нижний предел референтного интервала ЩФ может составлять 50 Ед/л, повышение его до 200 Ед/л может считаться умеренным, до 300 Ед/л – компенсированным, свыше 300 Ед/л – декомпенсированным. Данные нормы могут быть приняты для всех пациентов с ХБП вне зависимости от степени снижения функции почек.

Обсуждение. В соответствии с опубликованными в последние годы данными снижение МПК, классифицируемое в общей популяции как остеопороз, широко распространено среди пациентов с ХБП [5–10]. Первоначальная точка зрения, что этиологическим фактором остеопатии при ХБП является нарушение секреции ПТГ, термин «остеопороз» неприменим для данной категории пациентов, а остеоденситометрия нецелесообразна в связи с малой специфичностью, сменилась новой парадигмой. Суть ее в том, что остеопатия у пациентов с ХБП носит многофакторный характер. Основными факторами являются СКФ и ПТГ. Среди других следует выделить ряд общепопуляционных факторов риска: возраст, пол и ряд других, которые у пациентов с ХБП имеют особое значение, поскольку более широко распространены. Это низкая физическая активность, низкая инсоляция, нарушения менструального цикла/аменорея у женщин. Отдельно необходимо выделить специфические для ХБП факторы: применение глюкокортикостероидов, гиперпролактинемия, анемия [5, 6, 11, 22]. Совокупность данных факторов риска позволяет считать ХБП самостоятельным фактором риска остеопороза наряду с рядом других факторов, учтенных в модели FRAX. Высокая частота регистрации остеопороза, а также переломов в анамнезе указывает на необходимость своевременной диагностики остеопатии, профилактики снижения МПК и переломов.

По нашим данным, распространенность остеопороза возрастает до 20 % у пациентов с ХБП 4 и составляет 25–35 % (в разных регионах скелета) у диализных и трансплантированных пациентов. Высокая распространенность остеопороза у пациентов с терминальной стадией ХБП и трансплантированных пациентов позволяет рекомендовать выполнение остеоденситометрии всем пациентам с ХБП 5, а также пациентам с почечным трансплантатом. У пациентов с иными стадиями ХБП остеоденситометрия оправдана при диагностике ВГПТ. Следует проанализировать целесообразность исследования МПК у пациентов без ВГПТ, но с наличием нескольких других факторов риска снижения МПК (возраст, пол, применение препаратов глюкокортикостероидов, аменорея, анемия, гиперпролактинемия).

В настоящее время основным показанием для выполнения исследования биохимических маркеров костного метаболизма является оценка динамики процесса у пациентов с остеопорозом, в том числе в процессе лечения [11, 12]. Исследования данных маркеров у пациентов с ХБП немногочисленны [13–19]. Показано, что у пациентов с остеопатией, ассоциированной с ХБП, уровень ЩФ всегда повышен. При оценке уровня общей ЩФ необходимо учитывать патологию других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования. Значительно более специфичным маркером костеобразования является костный изоэнзим ЩФ, вырабатываемый только в костной ткани. Известно, что уровень костной ЩФ более 20 нг/мл имеет 100 %-ную специфичность и 100 %-ную чувствительность для диагностики остеопатии с высоким уровнем костного метаболизма, ассоциированной с ХБП. В случае сочетания костной ЩФ более 20 нг/мл и интактного ПТГ более 200 нг/л положительная предсказательная ценность диагноза остеопатии с высоким метаболизмом кости возрастает с 84 до 94 %. Также показано, что низкая концентрация в сыворотке/плазме крови костной ЩФ (<27 Ед/л) и низкий уровень интактного ПТГ (<150 нг/л) являются хорошими маркерами адинамической костной болезни с чувствительностью 78,1 и 80,6 % и специфичностью 86,4 и 76,2 % соответственно [19].

ОС – один из наиболее распространенных неколлагеновых белков кости, который продуцируется остеобластами. Долгое время он считался маркером костеобразования. В дальнейшем было показано, что сывороточный уровень ОС отражает увеличение продукции данного протеина, который не интегрируется в матрикс костной ткани или образуется в результате резорбции кости. Современные наборы для радиоиммунометрического определения сывороточной концентрации ОС с использованием специфических моноклональных антител позволяют оценить уровень интактного ОС и не оценивают его фрагменты. Однако содержание в крови ОС обладает низкой стабильностью, зависит от пола и возраста (наличия менопаузы) и выводится из организма через почки, что снижает его значимость при ХБП [11].

СТх – дериват коллагена, выделяемый в кровь при резорбции кости, его сывороточная концентрация зависит от гломерулярной фильтрации, пола и возраста (наличия менопаузы). В исследованиях Ferrigea с соавт. не было продемонстрировано статистически значимой корреляции сывороточного уровня СТх и различных параметров гистоморфометрии кости, что позволило авторам сделать вывод о низкой значимости СТх в качестве маркера метаболизма кости у пациентов с уремией [14]. В то же время Mazzaferro с соавт. выявлено, что уровень СТх коррелирует с уровнями ЩФ, костной ЩФ, интактного ПТГ и некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило авторам рекомендовать данный маркер для оценки метаболизма кости при остеопатии, ассоциированной с ХБП [13].

В работе S. Okuno с соавт. дважды (с интервалом 2 года) оценены уровни биохимических маркеров костного метаболизма (СТх, костной ЩФ, ПИР, ДПИР как маркеров костной резорбции и ОС как маркера костеобразования) и МПК в дистальной трети ЛК методом ДРА у 160 мужчин на гемодиализе. В результате выявлена прямая корреляционная связь сывороточных уровней СТх с уровнями ПИР, ДПИР, костной ЩФ, ОС и отмечена корреляция всех оцениваемых параметров с МПК дистальной трети ЛК, а также со скоростью ее снижения в течение 2 лет наблюдения. В заключение авторы делают вывод, что оценка СТх у диализных пациентов может предоставить новую полезную информацию, отражающую резорбцию кортикальной кости [15].

Нами оценены биохимические показатели костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП, что позволило установить нарастание уровней ОС, СТх при усугублении почечной недостаточности. Начиная с ХБП 3 точечные оценки средних значений ОС, СТх превышают верхнюю границу общепопуляционных референтных интервалов (у диализных пациентов – в 7–10 раз). С одной стороны, это связано с замедленной деградацией и элиминацией данных маркеров у лиц со сниженной почечной функцией, с другой – с гиперпродукцией данных маркеров.

Сравнение пациентов с установленным ВГПТ и уровнем ПТГ в пределах референтного диапазона показало высокодостоверные различия показателей биохимических маркеров костного метаболизма во всех подгруппах пациентов, т. е. вне зависимости от стадии ХБП. Это определяет потенциал использования значений данных параметров в диагностике ВГПТ и ассоциированной остеопатии.

Оценка биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с наличием или отсутствием остеопороза ($T_{кр}$ ПОП < -2,5) также указывает на достоверно более высокие уровни ОС и СТх у пациентов с остеопорозом.

Полученные данные позволяют заключить, что оценка данных маркеров может иметь дополнительное значение при диагностике и определении тактики для профилактики и лечения остеопатии у пациентов с ВГПТ и ХБП. При этом общепопуляционные референтные интервалы неприменимы у пациентов с ХБП 4–5.

С целью определения референтных интервалов биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП были проанализированы результаты нейросетевого алгоритма кластеризации пациентов. Выделен кластер пациентов с оптимальными биохимическими и остеоденситометрическими показателями. Проанализированы квантили (3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 %) биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП данного референтного кластера. На основании анализа в качестве референтных интервалов предложено принять квантильный интервал 10–90 %.

Выводы

1. Биохимические маркеры костного метаболизма (ОС, СТх, ЩФ) у пациентов с ХБП прогрессивно возрастают при усугублении почечной недостаточности, что является следствием нарушения как костного метаболизма, так и деградации и элиминации данных маркеров в условиях снижения функции почек.

2. Установлена достоверная связь уровней данных маркеров с содержанием ПТГ и наличием ВГПТ и остеопороза. Оценка ОС, СТх, ЩФ может использоваться как источник дополнительной информации о состоянии костного обмена у пациентов с ВГПТ и ХБП.

3. Общепопуляционные референтные интервалы ОС, СТх, ЩФ неприменимы у пациентов с ХБП С4 и С5. С помощью нейросетевого алгоритма нами предложены референтные интервалы данных показателей в зависимости от стадии ХБП. Референтные интервалы составляют (в пг/мл): для остеокальцина при ХБП 4 – 55–125, при ХБП 5 до диализа – 35–235, у диализных – 70–550; для СТх – 0,3–1,2; 0,7–2,3 и 0,7–2,5 соответственно.

4. Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также по многофакторной профилактике и коррекции данной патологии. Выявление остеопенического синдрома, который, несомненно, свидетельствует о патологии костной ткани, требует уточнения в первую очередь скорости метаболизма костной ткани на основании оценки уровня ПТГ, а в ряде случаев – значений биохимических маркеров костного метаболизма. Таким образом, только комплексная оценка состояния кости позволит объективно оценить ее состояние и выбрать эффективный и безопасный способ коррекции выявленных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, N 11. – P. 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
2. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem / F. C. Barreto [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, N 10. – P. 1852–1857. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000311>
3. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm / S. Moe [et al.] // *Adv. Chron. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
5. Moe, S. M. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? / S. M. Moe // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 194–197. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1>
6. Hsu, C.-Y. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review / C.-Y. Hsu, L.-R. Chen, K.-H. Chen // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 18, art. 6846. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
7. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations / J. Bover [et al.] // *Nefrologia (Engl. ed.)* – 2018. – Vol. 38, N 5. – P. 476–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
8. McNerny, E. M. B. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics / E. M. B. McNerny, T. L. Nickolas // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>
9. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease / G. Hampson [et al.] // *Endocrine.* – 2021. – Vol. 73, N 3. – P. 509–529. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02735-9>
10. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D / P. Evenepoel [et al.] // *Nephrol. Dialys. Transplant.* – 2021. – Vol. 36, N 1. – P. 42–59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
11. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт ; УО БГМУ. – Минск, 2021. – 177 с.
12. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
13. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy / S. Mazzaferro [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 52–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a090853>
14. Evaluation of bone remodeling in hemodialysis patients: serum biochemistry, circulating cytokines and bone histomorphometry / A. Ferreira [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22, N 6. – P. 783–793.
15. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients / S. Okuno [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2005. – Vol. 16, N 5. – P. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>

16. The non-invasive diagnosis of bone disorders in CKD / J. Bover [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2021. – Vol. 108, N 4. – P. 512–527. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00781-5>
17. Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of hemodialysis treatment / I. Valkovsky [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2015. – Vol. 159, N 1. – P. 93–99. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.087>
18. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis / H. H. Malluche [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, N 7. – P. 1254–1262. <https://doi.org/10.2215/CJN.09470913>
19. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients / D. L. Regidor [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, N 11. – P. 2193–2203. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010014>
20. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 186–194.
21. The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry – ADULTS. – Mode of access: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>. – Date of access: 26.02.2022.
22. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis / D. Zayour [et al.] // *Transplant Proc.* – 2004. – Vol. 36, N 5. – P. 1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069>

References

1. Moe S., Drüeke T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., Ott S., Sprague S., Lameire N., Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 2006, vol. 69, no. 11, pp. 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
2. Barreto F. C., Barreto D. V., Moyses R. M. A., Neves C. L., Jorgetti V., Draibe S. A., Canziani M. E., Carvalho A. B. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney International*, 2006, vol. 69, no. 10, pp. 1852–1857. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000311>
3. Moe S., Drüeke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2007, vol. 14, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
5. Moe S. M. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Current Osteoporosis Reports*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 194–197. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1>
6. Hsu C.-Y., Chen L.-R., Chen K.-H. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 18, art. 6846. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
7. Bover J., Ureña-Torres P., Torregrosa J. V., Rodríguez-García M., Castro-Alonso C., Górriz J. L. [et al.]. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrología (Engl. ed.)*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 476–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
8. McNerny E. M. B., Nickolas T. L. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics. *Current Osteoporosis Reports*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>
9. Hampson G., Elder G. J., Cohen-Solal M., Abrahamsen B. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine*, 2021, vol. 73, no. 3, pp. 509–529. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02735-9>
10. Evenepoel P., Cunningham J., Ferrari S., Haarhaus M., Javaid M. K., Lafage-Proust M. H., Prieto-Alhambra D., Torres P. U., Cannata-Andia J. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 42–59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
11. Karlovich N., Mokhort T. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease*. Minsk, Belarusian State Medical University, 2021. 177 p. (in Russian).
12. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2019, vol. 30, no. 1, pp. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
13. Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., Bonucci E., Costantini S., Chicca S. [et al.]. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1995, vol. 10, no. 1, pp. 52–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a090853>
14. Ferreira A., Saraiva M., Behets G., Macedo A., Galvão M., D’Haese P., Drüeke T. B. Evaluation of bone remodeling in hemodialysis patients: serum biochemistry, circulating cytokines and bone histomorphometry. *Journal of Nephrology*, 2009, vol. 22, no. 6, pp. 783–793.
15. Okuno S., Inaba M., Kitatani K., Ishimura E., Yamakawa T., Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 2005, vol. 16, no. 5, pp. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>
16. Bover J., Ureña-Torres P., Cozzolino M., Rodríguez-García M., Gómez-Alonso C. The non-invasive diagnosis of bone disorders in CKD. *Calcified Tissue International*, 2021, vol. 108, no. 4, pp. 512–527. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00781-5>
17. Valkovsky I., Olsanska R., Tvrdik J., Martinek A., Svagera Z., Pernicova M., Dedochova J., Cermakova Z. Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of hemodialysis

treatment. *Biomedical Papers is a Journal of Palacký University, Faculty of Medicine and Dentistry, Olomouc, Czech Republic*, 2015, vol. 159, no. 1, pp. 93–99. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.087>

18. Malluche H. H., Davenport D. L., Cantor T., Monier-Faugere M.-C. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. 1254–1262. <https://doi.org/10.2215/CJN.09470913>

19. Regidor D. L., Kovesdy C. P., Mehrotra R., Rambod M., Jing J., McAllister C. J., van Wyck D., Kopple J. D., Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 19, no. 11, pp. 2193–2203. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010014>

20. Karlovich N. V., Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Mokhort T. V. Determination of the parathyroid hormone reference interval in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Vestsii Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 186–194 (in Russian).

21. *The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry – ADULTS*. Available at: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions> (accessed 26.02.2022).

22. Zayour D., Daouk M., Medawar W., Salamoun M., El-Hajj Fuleihan G. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplantation Proceedings*, 2004, vol. 36, no. 5, pp. 1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069>

Информация об авторах

Карлович Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Независимости, 64, 220040, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Спирidonova Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Независимости, 64, 220040, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: spiry87@mail.ru

Мохорт Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Васильева Наталья Анатольевна – врач-рентгенолог. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь).

Снапков Виталий Степанович – врач лабораторной диагностики. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь).

Сердюченко Николай Сергеевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Национальная академия наук Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220012, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Natalia V. Karlovich – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Olga S. Spiridonova – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: spiry87@mail.ru

Tatiana V. Mokhort – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Natalya A. Vasilyeva – Radiologist. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayonok Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus).

Vitaliy S. Snapkov – Doctor of Laboratory Diagnostics. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayonok Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus).

Nikolay S. Serdyuchenko – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220012, Minsk, Republic of Belarus).