

УРОЛОГІЯ

УДК 616.71-008.82:577.118:616.61-78

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Т.Л. Валковская**Харьковский национальный медицинский университет**Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала, г. Харьков***ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ РЕНАЛЬНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ**

Данные лабораторного и инструментального обследования 96 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии позволили оценить спектр и распространённость ренальной остеодистрофии и её связь с показателями фосфорно-кальциевого обмена. Больные на протяжении 6 месяцев получали терапию в зависимости от формы поражения костной ткани. Полученные результаты подтверждают целесообразность дифференцированного подхода в коррекции фосфорно-кальциевого обмена и лечении ренальных остеодистрофий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфорно-кальциевый обмен, ренальная остеодистрофия, денситометрия.

Введение

Постоянное совершенствование нефропротективной стратегии и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при хронической болезни почек (ХБП). Однако прогрессирование осложнённый ХБП – артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, минерально-костных нарушений – продолжает влиять на медико-социальную реабилитацию и выживаемость больных. Следует отметить, что в лечении таких серьёзных осложнений ХБП, как анемия и артериальная гипертензия, уже достигнуты определённые успехи, в связи с чем клиницисты сосредоточились на решении другой проблемы – минерально-костных нарушениях при ХБП. Эта патология значительно ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных с терминальной почечной недостаточностью.

Уже на ранних стадиях ХБП вследствие транзиторного повышения уровня фосфатов в крови снижается концентрация ионизированного кальция, что вызывает повышение

уровня паратгормона. Этот гормон уменьшает реабсорбцию фосфатов в почках и стимулирует синтез активной формы витамина D_3 – кальцитриола. Последний образуется из холекальциферола путём гидроксирования в печени и почках, при этом образуются кальцидиол $\{25(OH)2D_3\}$ и кальцитриол $\{1,25(OH)2D_3\}$. Лимитирующим ферментом в этом процессе является 1α -гидроксилаза проксимальных канальцев почек. Она же является главным стимулятором абсорбции кальция в кишечнике и в какой-то мере усиливает выход кальция из костей. Повышение уровня паратгормона и кальцитриола на ранних стадиях ХБП нормализует уровень фосфатов и кальция в крови.

Прогрессирование ХБП приводит к задержке фосфатов, и гиперфосфатемия становится постоянной. В свою очередь, высокая концентрация фосфатов стимулирует синтез паратгормона.

Таким образом, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма кальцитриола являются главными причинами возникновения ренальной остеодистрофии, кото-

© В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Т.Л. Валковская, 2018

рая проявляется разнообразными изменениями скелета и вызывает повышенную морбидность и ухудшение качества жизни больных, получающих заместительную почечную терапию.

Почечная остеодистрофия – это костная патология, которая развивается как осложнение (ХБП) и является одним из проявлений заболевания – минерально-костного нарушения.

Различают пять наиболее распространенных форм почечной остеодистрофии: фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия, которые относятся к остеодистрофии с высоким метаболизмом кости; умеренный вторичный гиперпаратиреоз, который относится к остеодистрофии с нормальным обменом кости, адинамическая костная болезнь (АКБ) и остеомалация, относящиеся к остеодистрофии с низким метаболизмом кости.

У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, преимущественно диагностируются фиброзный остеит (около 40% пациентов) и АКБ (от 15 до 60%).

Фиброзный остеит – это классическое проявление вторичного гиперпаратиреоза, для которого характерны длительное, бессимптомное течение, высокий уровень паратгормона (более 500 пг/мл), щелочной фосфатазы, фосфора крови. Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие костной патологии рекомендуется исследование уровня паратгормона, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы.

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с ХБП подвержены серьезным нарушениям, связанным с минерально-костной болезнью, и что последствия этих патологических процессов при отсутствии адекватной терапии могут быть очень серьезными.

Цель данного исследования – оценка эффективности заместительной почечной терапии у пациентов с ренальной остеодистрофией методом перитонеального диализа и гемодиализа.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении нефрологии и перитонеального диализа и отделении гемодиализа областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала, г. Харьков. Было обследовано 96 пациентов с ХБП 5Д стадии. Заместительную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа в обследованной

группе получали 45 пациентов (33 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 19 до 71 года, средний возраст – (45 ± 10) лет. Среди больных ХБП хронический гломерулонефрит отмечен у 65,8%; хронический пиелонефрит – у 2,6%, поликистоз почек – у 15%, диабетическая нефропатия – у 12,6%, гипертоническая болезнь – у 1,1%. Суммарный $Kt/v = 2,31 \pm 0,46$. Длительность заместительной почечной терапии – от 13 месяцев до 9 лет [$(5,0 \pm 0,5)$ лет]. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ проводился в режиме 4–5 обменов за сутки с интервалом в 4–6 часов. Пациенты использовали диализные растворы дианила с содержанием Ca^{++} 1,75 ммоль/л.

Программный гемодиализ в обследованной группе получал 51 пациент (29 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 23 до 68 лет, средний возраст – (45 ± 10) лет. В подавляющем большинстве случаев терминальная недостаточность была исходом хронического гломерулонефрита у 60,3% больных, хронического пиелонефрита – у 2,4%, диабетической нефропатии – у 12,8%, поликистоза почек – у 20,5%, гипертонической болезни – у 1,3%. Длительность заместительной почечной терапии – от 5 месяцев до 13 лет [$(6,5 \pm 0,5)$ лет]. Гемодиализ выполняли по стандартной программе (12–15 ч/нед, скорость кровотока 250–300 мл/мин). Диализная программа была индивидуальной с учетом «сухой массы», прибавки массы тела в междиализный период и других параметров. $Kt/v = 1,38 \pm 0,15$. Содержание кальция в диализирующем растворе – 1,5 ммоль/л.

Всем пациентам проводили ежемесячное стандартное клиничко-лабораторное обследование, включавшее исследование кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 1 раз в 6 месяцев исследование уровня паратгормона. У больных, находящихся на гемодиализном лечении, кровь брали перед началом сеанса; у больных, находящихся на перитонеальном диализе, – в утренние часы.

Для оценки состояния костной ткани использовали ультразвуковую денситометрию пяточной кости с применением аппарата Achilles Express Lunar (США). Оценивали состояние минеральной плотности левой и правой пяточной кости. Анализировали T-критерий: значения в пределах от –1 до –2,5 SD – остеопения; в пределах 2,5 и ниже – остеопороз. Согласно рекомендациям рабочей группы по остеопорозу, при хронической болезни почек для оценки изменения минеральной

плотности костной ткани использовали Z-критерий. При этом снижение минеральной плотности костной ткани основывалось на значении Z-критерия -2 SD и ниже.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от характера лабораторных изменений все пациенты были разделены на три группы.

Повышение показателей концентрации паратгормона ≥ 450 пг/мл выявлено у 23 (50%) пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, и у 34 (66%) пациентов, находящихся на гемодиализе, из них у 24 больных уровень паратгормона был выше 1000 пг/мл, и поскольку активность щелочной фосфатазы у них была повышена, в соответствии с рекомендациями поражение костной ткани расценивалось как фиброзный остеит (1-я группа).

У 13 (29%) больных на перитонеальном диализе и 6 (12%) на гемодиализе с концентрацией паратгормона ≤ 150 пг/мл (в среднем 87 пг/мл) и активностью щелочной фосфатазы на нижней границе нормы было диагностировано динамическое заболевание скелета (2-я группа). Показатели общего кальция в сыворотке были выше, чем у остальных обследованных (в среднем 2,67 ммоль/л).

У 9 (20%) больных на перитонеальном диализе и 11 (22%) на гемодиализе была смешанная форма ренальной остеодинтрофии – сочетание гиперпаратиреоза с дефектом минерализации (3-я группа). Активность щелочной фосфатазы у этих пациентов оставалась низкой, а концентрация паратгормона колебалась в пределах 150 – 450 пг/мл (в среднем 290 пг/мл).

У 5 (11%) пациентов на перитонеальном диализе и 6 (12%) на гемодиализе не было выявлено изменений со стороны фосфорно-кальциевого обмена (4-я группа), табл. 1 и 2.

Лечебная тактика пациентов с ренальной остеодинтрофией зависит от формы костной патологии и имеет два противоположных направления. У больных с фиброзным остеоитом лечение направлено на подавление синтеза и секреции паратгормона и, наоборот, на оживление метаболизма костной ткани при динамическом заболевании скелета путём повышения продукции и секреции паратгормона.

Двадцать один пациент, получающий заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, и 34 – методом гемодиализа с фиброзным остеоитом получали альфа-Д3-Тева в дозе от 0,5 до 1,0 мкг/сут. У 28 (51%) пациентов с гиперфосфатемией терапия альфа Д3-Тева сочеталась с ацетатом кальция в дозе 1,5 г/сут; 9 (16%) пациентов с гиперкальциемией и гиперфосфатемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

Пациентам 2-й группы с целью стимуляции остеосинтетических процессов был назначен ретаболил в дозе 50 мг в/м 1 раз в 3 дня, 4 пациента с гиперкальциемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

В связи с тем, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХБП 5Д стадии следует стремиться сохранять оптимальный уровень паратгормона примерно в интервале двух- – четырёхкратного превышения верхней границы нормы (150–300 пг/мл) и допустимый уро-

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе

Показатель	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=9)	
	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения
ПТГ, пг/мл	923,0±22,4	604,0±15,8	87,7±43,5	107,7±53,7	328,0±18,5	354±39,8
Са, ммоль/л	2,24±0,21	2,28±0,18	2,67±0,12	2,38±0,14	2,26±0,14	2,31±0,12
Р, ммоль/л	2,11±0,26	1,81±0,27	1,70±0,18	1,68±0,15	1,56±0,17	1,48±0,15
ЩФ, Ед/л	783,8±95,8	406,0±54,7	90,8±25,3	111,0±18,7	118,0±112,0	104,0±98,0

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, находящихся на гемодиализе

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=6)		3-я группа (n=11)	
	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения
ПТГ, пг/мл	868,0±32,4	604,0±15,8	94,5±54,5	117,0±18,5	87,7±43,7	98,0±39,8
Са, ммоль/л	2,44±0,31	2,38±0,15	2,87±0,12	2,40±0,14	2,58±0,19	2,38±0,15
Р, ммоль/л	1,93±0,26	1,60±0,27	1,68±0,18	1,54,0±0,17	1,61±0,5	1,58±0,14
ЩФ, Ед/л	873,8±65,8	506,0±37,7	115,5±103,0	119,0±98,0	114,0±91,0	122,0±96,0

вень паратгормона примерно в интервале двух- – девятикратного превышения верхней границы нормы (130–600 пг/мл) (KDIGO), пациенты 2-й группы дополнительной терапии не получали.

Эффективность терапии устанавливали в соответствии с международными клиническими и практическими рекомендациями по метаболизму кости и патологии скелета при хронической болезни почек.

Пациентам 3-й группы с целью стимуляции остеосинтетических процессов был назначен ретаболил в дозе 50 мг внутримышечно 1 раз в 3 дня, 4 пациента с гиперкальциемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

После 6 месяцев терапии уровень ПТГ у 42 (44%) пациентов стал ниже 600 пг/мл, у 6 (6%) пациентов составил 700–800 пг/мл, у 7 (7%) остался выше 1000 пг/мл. Показатели кальция и фосфора у 47 пациентов (49%) снизились до целевого уровня. При денситометрическом исследовании в динамике у 36 (38%) пациентов остеопароз заменился остеопе-

нией, у 19 (20%) пациентов архитектура кости осталась без изменений. Достоверно снизился уровень щелочной фосфатазы. Уменьшились клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Выводы

1. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии сопровождаются развитием ренальной остеодистрофии.

2. Исследование кальция, фосфора, паратгормона, щелочной фосфатазы, проведение денситометрического исследования у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии позволяет не только определить состояние фосфорно-кальциевого обмена, но и контролировать адекватность проводимой терапии.

3. Использование дифференцированных схем лечения при различных вариантах почечной остеодистрофии способствовало нормализации фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма кости, увеличению минеральной плотности костной ткани.

Литература

1. Лісовий В.М. Адекватність використання постійного амбулаторного перитонеального діалізу в діалізованому центрі м. Харкова / В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1. – С. 128–129.

2. Лесовой В.Н. Применение перитонеального диализа как метода коррекции уремического синдрома у пациентов с хронической болезнью почек / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 3 (67). – С. 95–100.

3. Рожинская Л.Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности / Л.Я. Рожинская // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 4 (2). – С. 241–247.

4. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients / M.D. Danese, V. Belozeroff, K. Smirnakis, Rothman K.J. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – № 3. – С. 1423–1429.

5. Calvo M.S. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations / M.S. Calvo, A.J. Moshfegh, K.L. Tucker // Adv. Nutr. – 2014. – Vol. 5. – P. 104–113.

6. The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit / M.C. Mereu, P.G. Bolasco, A. Pinna et al. // G. Ital. Nefrol. – 2014. – Vol. 21 (4). – P. 362–370.

7. Мазуренко С.О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий / С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, О.Г. Мазуренко // Нефрология. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 15–27.

8. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / А.В. Борисов, А.И. Мордик, Е.В. Борисова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 1. – С. 6–10.

References

1. Lisovyi V.M., Andoniev N.M. (2013). Adekvatnist vykorystannia postiinoho ambulatornoho perytonealnoho dializu v dializnomu tsentri m. Kharkova [Adequacy of the use of permanent ambulatory peritoneal dialysis in the dialysis center of the city of Kharkiv]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, № 1, pp. 128–129 [in Ukrainian].

2. Lesovoy V.N., Andoniev N.M. (2011). Primeneniie peritonealnoho dializa kak metoda korrektsii uremicheskoho sindroma u patsientov s hronicheskoi bolezniiu pochek [The use of peritoneal dialysis as a method of correcting uremic syndrome in patients with chronic kidney disease] // *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal – International Medical Journal*, vol. 17, № 3 (67), pp. 95–100 [in Russian].

3. Rozhinskaia L.Ya. (2013). Vtorichniy hiperparatireoz i pochechnyie osteopatii pri hronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti [Secondary hyperparathyroidism and renal osteopathy in chronic renal failure]. *Nefrologiia i dializ – Nephrology and dialysis*, vol. 4 (2), pp. 241–247 [in Russian].

4. Danese M.D., Belozeroff V., Smirnakis K., Rothman K.J. (2015). Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, pp. 1423–1429.

5. Calvo M.S., Moshfegh A.J. and Tucker K.L. (2014). Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv. Nutr.*, vol. 5, pp. 104–113.

6. Mereu M.C., Bolasco P.G., Pinna A., Carzedda L.G., Branca G.F., Di Lauro L. et al. (2014). The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit. *G. Ital. Nefrol.*, vol. 21 (4), pp. 362–370.

7. Mazurenko S.O., Shishkin A.N., Mazurenko O.H. (2012). Remodelirovaniie kostnoi tkani i patolohicheskaia fiziologhiia pochechnykh osteodistrofii [Remodeling of bone tissue and pathological physiology of renal osteodystrophies]. *Nefrologiia – Nephrology*, vol. 6, № 2, pp. 15–27 [in Russian].

8. Borisov A.V., Mordik A.I., Borisova E.V. et al. (2014). Paratireoidnaia funktsiia i mineralnaia plotnost kostnoi tkani u patsientov s hronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti, nahodiashchihsia na lechenii prohrannym hemodializom [Parathyroid function and mineral density of bone tissue in patients with chronic renal failure who are on treatment with programmed hemodialysis]. *Osteoporoz i osteopatii – Osteoporosis and osteopathy*, № 1, pp. 6–10 [in Russian].

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, Т.Л. Валковська

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ РЕНАЛЬНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5Д СТАДІЇ

Дані лабораторного та інструментального обстеження 96 пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії дозволили оцінити спектр і поширеність ренальної остеодистрофії та її зв'язок із показниками фосфорно-кальцієвого обміну. Хворі протягом 6 місяців отримували терапію в залежності від форми ураження кісткової тканини. Отримані результати підтверджують доцільність диференційованого підходу до корекції фосфорно-кальцієвого обміну та лікування ренальних остеодистрофій.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, фосфорно-кальцієвий обмін, ренальна остеодистрофія, денситометрія.

V.N. Lesovoy, N.M. Andoniev, T.L. Valkovskaya

A DIFFERENTIATED APPROACH IN THE TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASE KIDNEY 5D STAGE

The data of laboratory and instrumental examination of 96 patients with chronic stage 5D kidney disease allowed to estimate the range and prevalence of renal osteodystrophy and its relationship with the parameters of phosphoric-calcic metabolism. Patients received therapy for 6 months depending on the form of bone tissue damage. The results confirm the expediency of a differentiated approach in the correction of phosphoric calcic- metabolism and the treatment of renal osteodystrophy.

Keywords: chronic kidney disease, phosphoric-calcic metabolism, renal osteodystrophy, densitometry.

Надійшла до редакції 27.06.18

Контактна інформація

Лісовий Володимир Миколайович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Харківського національного медичного університету, директор КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Андон'єва Ніна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідувача відділенням нефрології і перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Валковська Тетяна Леонідівна – аспірант, асистент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380990158588.