

**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ТА КІСТКОВОГО
РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ
НИРОК II-III СТАДІЙ**

О. О. Ружицька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського», Тернопіль

Науковий керівник роботи – д. мед. н., проф. Л. П. Мартинюк

Вступ. Порухення мінерального обміну та ураження кісткової тканини належать до важливих ускладнень, які виникають ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) і прогресують із погіршенням функції нирок [5]. Головні прояви порушень фосфорно-кальцієвого обміну вперше ґрунтовно описані близько 50 років тому Emerson, Vesman (1945), Hoofst і співав. (1960), Jones і співав. (1967) [1]. Однак до широкого впровадження в клініку методів замісної ниркової терапії механізми розвитку порушень кальціє-фосфорного гомеостазу та метаболізму кісткової тканини залишалися недостатньо вивченими. Пролонгування хронічної ниркової недостатності (ХНН) обумовило збільшення частоти уражень опорно-рухового апарату, а проведені дослідження, які встановили тісний зв'язок між порушеннями кальцієво-фосфорного обміну, прогресуванням гіперпаратиреозу, кістковими порушеннями та смертністю хворих на термінальну ХНН [5], визначили істотне зростання інтересу до вивчення даної проблеми.

Організацією KDIGO® (Kidney Disease Improving Global Outcomes) у 2009 році було введено термін і класифікацію мінеральних та кісткових порушень (МКП) при ХХН – ХХН-МКП [5]. Також прийнято цільові рівні показників кальціє-фосфорного обміну згідно зі стадіями ХХН. В дослідженнях останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівні паратгормону (ПТГ), Са, Р, Са×Р продукту тісно корелюють із зростанням смертності

нефрологічних пацієнтів [6]. Так, згідно з даними J. Floege, у пацієнтів з ХХН VД стадії, в яких рівень ПТГ перевищує 600 пг/мл, ризик смертності зростає вдвічі порівняно із особами, в яких рівень ПТГ знаходиться в цільових межах [6]. З іншого боку, у хворих на ХХН VД стадії, в яких рівень ПТГ є нижчим, ніж 75 пг/мл, відмічене зростання ризику смертності на 50 % [6].

Відомо, що наслідком порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих із захворюваннями нирок є розвиток низькоенергетичних компресійних переломів тіл хребців, переломів проксимального відділу стегна та інших кісток. Досліджено, що переломи стегнової кістки у пацієнтів на ХХН зустрічаються в 2-3 рази частіше, ніж в осіб без захворювань нирок.

Зважаючи на те, що порушення кальціє-фосфорного обміну та ураження кісткової тканини виникають вже на ранніх стадіях ХХН та поглиблюються при порушенні функції нирок, призводять до погіршення якості життя, стають додатковою причиною інвалідизації та збільшують смертність нефрологічних хворих, необхідна подальша розробка нових методів попередження та ефективної корекції даних порушень.

Низкою досліджень доведено вплив активних метаболітів вітаміну Д на зниження рівня ПТГ та приріст мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [2, 3]. В роботах останніх років встановлено подвійний механізм дії стронцію ранелату на ремоделювання кісткової тканини, який стимулює остеогенез та пригнічує кісткову резорбцію, завдяки чому знижується ризик виникнення переломів [2], однак в літературі повідомлення про застосування даного препарату у хворих з ренальною остеодистрофією є поодинокими.

Метою дослідження стало вивчення ефективності комплексного лікування ренальної остеодистрофії з використанням стронцію ранелату та альфакальцидолу.

Матеріали і методи дослідження. В дослідження включено 38 хворих на ХХН II-III стадій, в яких при денситометричному

обстеженні виявлено зниження МЩКТ на тлі підвищеного рівня паратгормону. Діагноз ХХН верифіковано на основі скарг, анамнезу, даних клінічного та лабораторно-інструментального обстежень. Стадії ХХН визначали згідно з К/DOQI 2002. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD.

Серед пацієнтів було 20 (53 %) чоловіків і 18 (47 %) жінок. Середній вік обстежених становив $(46,94 \pm 2,55)$ років, середня тривалість патології нирок – $(11,73 \pm 2,54)$ років, середня тривалість ХНН – $(4,79 \pm 0,60)$ років.

Вивчали концентрацію паратгормону (ПТГ), загального кальцію ($Ca_{\text{заг}}$), кальцію, скорегованого на рівень альбуміну ($Ca_{\text{кор}}$), іонізованого кальцію (Ca_i), неорганічного фосфору в сироватці крові. Визначення ПТГ проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментно-підсилений “двоступеневий” сендвіч-тип імуноаналізу. Загальний вміст кальцію та концентрацію фосфору в сироватці крові визначали на біохімічному аналізаторі INTEGRA 400 plus фірми Roche (Швейцарія). Для визначення $Ca_{\text{кор}}$ використано формулу: $Ca_{\text{кор}} = Ca_{\text{заг}} + (40 - \text{альбумін}) \times 0,02$. Визначення іонізованого кальцію проводили на аналізатор ЭЦ-60 Э. Отримані результати порівняно із цільовими рівнями $Ca_{\text{кор}}$, P, $Ca \times P$ та ПТГ залежно від стадії ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003 [4].

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії за показником BMD, T та Z критеріями на рівні поперекового відділу хребта (ПВХ) та проксимального відділу стегна (ПВС). Дослідження проводили за допомогою рентгенівського денситометра (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DRX) фірми “Lunar I – Lunar DRX-a N2589”.

З метою проведення порівняльної оцінки, хворі були розподілені на три групи, репрезентативні за віком, статтю, рівнем ПТГ, МЩКТ. I група (n=12) отримувала карбонат кальцію в дозі 1000 мг елементарного кальцію на добу. II група (n=14) отримувала альфакальцидол у дозі 0,25 мкг 1 раз на добу через день під контролем рівнів фосфору та кальцію крові, який проводили двічі на

місяць. III група (n=12), поряд з альфакальцидолом отримувала стронцію ранелат по 2 г 1 раз на добу на ніч. Тривалість лікування становила 12 місяців в усіх групах. Лікування здійснювали під контролем рівнів Са та Р, який проводили протягом перших 3 місяців 1 раз в 2 тижні, в подальшому – 1 раз в місяць. При наявності гіперфосфатемії у пацієнтів II і III груп альфакальцидол тимчасово відміняли і призначали гіпофосфатну дієту та карбонат кальцію по 0,5 г всередину тричі на добу під час основних прийомів їжі двохтижневими курсами. При досягненні цільового рівня фосфору, карбонат кальцію відміняли і відновлювали терапію альфакальцидолом.

Статистична обробка даних виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0 (Stat Soft, 2001). Вид розподілу оцінювався за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Оскільки розподіл показників відповідав закону нормальності, використано методи параметричної статистики, а за характеристику групи визначено середнє арифметичне значення (M) та його стандартне відхилення (SD). Для порівняння середніх величин в двох незалежних вибірках використовували t-критерій для незалежних вибірок, для оцінки динаміки змінних під впливом лікування – t-критерій для залежних змінних. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під впливом стандартного лікування карбонатом кальцію не відбувалося істотних позитивних зрушень у клінічній картині захворювання (табл. 1). Під впливом лікування альфакальцидолом у пацієнтів II групи та комбінації стронцію ранелату та альфакальцидолу у хворих III групи спостерігався регрес клінічних ознак ВГПТ у 8 (57 %) осіб та 11 (92 %) хворих відповідно. У пацієнтів II та III груп істотно зменшувались больові відчуття в ділянці хребта, суглобах, м'язах, загальна слабкість, свербіж шкірних покривів, а також покращувався апетит, однак зниження больового синдрому було суттєвішим саме у хворих, лікування яких здійснювали з включенням стронцію ранелату. Так, у III групі больовий синдром у спині знизився на 62 %, у кінцівках – на 55 %, у

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ НЕФРОЛОГІЇ

м'язах – на 53 %, а в II групі ці показники становили 49 %, 43 % та 42 % відповідно.

Під впливом лікування карбонатом кальцію у пацієнтів I групи спостерігалось підвищення рівня Ca_i , в порівнянні з вихідними значеннями, не відбувалося істотних змін у концентрації P та $Ca_{заг}$, а рівень ПТГ залишався істотно підвищеним. У II та III групах пацієнтів мало місце достовірне підвищення рівня Ca_i та зниження рівня ПТГ, при цьому рівні P та $Ca_{заг}$ суттєво не змінилися. Підвищення рівня Ca_i виявлено в 9 (64 %) хворих II групи та 8 (67 %) пацієнтів

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ХХН II-III стадій під впливом лікування

Показник	I група, n=12		II група, n=14		III група, n=12		p1	p2	p3
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування			
Біль у спині, мм	34,1 ± 2,4	32,9 ±1,8	32,4 ±2,4	16,5 ±1,1 **	31,3 ±2,4	11,9 ±1,1**	<0,01	<0,01	<0,05
Біль у кінцівках, мм	29,2 ± 2,1	28,3 ±2,1	28,2 ±2,1	16,2 ±1,2 **	27,6 ±2,1	12,3 ±1,0**	<0,01	<0,01	<0,05
Свербіж шкіри, бали	0,88 ±0,09	0,85 ±0,07	0,85 ±0,08	0,46 ±0,05 *	0,84 ±0,23	0,48 ±0,21 **	<0,01	<0,01	>0,05
Зниження апетиту, бали	1,09 ±0,09	1,04 ±0,10	0,98 ±0,08	0,47 ±0,05**	1,07 ±0,13	0,42 ±0,04 **	<0,01	<0,01	<0,05
$Ca_{заг}$, ммоль/л	2,13 ± 0,08	2,29 ± 0,09	2,19 ± 0,07	2,38 ± 0,07	2,18 ± 0,08	2,32 ± 0,09	>0,05	>0,05	>0,05

Ca _{кор} , ММОЛЬ/ Л	2,08 ±0,07	2,27 ±0,08	2,21 ± 0,12	2,34 ± 0,09	2,18 ± 0,10	2,28 ± 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
Ca _i , ММОЛЬ/ Л	0,72 ±0,06	0,98 ±0,10 *	0,77 ±0,08	1,14 ±0,09 **	0,78 ±0,08	1,03 ±0,09 *	>0,05	>0,05	>0,05
P, ММОЛЬ/ Л	1,50 ± 0,10	1,39 ± 0,08	1,44 ± 0,12	1,42 ± 0,09	1,42 ±0,07	1,45 ±0,09	>0,05	>0,05	>0,05
Ca×P, ММОЛЬ ² / Л ²	3,13 ± 0,17	3,20 ± 0,19	3,21 ± 0,15	3,36 ± 0,12	3,11 ± 0,16	3,31 ± 0,17	>0,05	<0,05	<0,05
ПТГ, пг/мл	284,53 ±52,46	291,65 ±43,92	336,70 ±69,91	161,52 ±43,60 *	335,1 ±64,75	157,42 ±38,54 *	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

- * – достовірна відмінність показників до й після лікування <0,05;
- ** – достовірна відмінність показників до й після лікування <0,01;
- p1 – достовірність відмінностей показників після лікування між I та II групами;
- p2 – достовірність відмінностей показників після лікування між I та III групами;
- p3 – достовірність відмінностей показників після лікування між II та III групами.

рівня ПТГ нижче цільового, що має місце при застосуванні високих доз активних метаболітів вітаміну D3, що ми розглядаємо як позитивний факт, оскільки не викликало ризику пригнічення кісткового ремоделювання та розвитку ренальної остеодистрофії з низьким рівнем кісткового ремоделювання. У пацієнтів I групи виявлено втрату кісткової тканини у межах -2,1 % на рівні ПВХ та -1,8 % на рівні ПВС (табл. 2). У пацієнтів II та III груп спостерігався приріст кісткової маси. Для пацієнтів II групи цей показник склав 2,3 % на рівні ПВХ та 1,9 % на рівні ПВС. У хворих III групи приріст МЦКТ становив 7,4 % на рівні ПВХ та 4,5 % на рівні ПВС, що достовірно вище, ніж у II групі пацієнтів. За час спостереження нові низькоенергетичні переломи спостерігалися у 2 (12 %) хворих I групи, в 1 (7 %) осіб II групи та жодного пацієнта III групи.

Таким чином, використання альфакальцидолу в поєднанні з стронцію ранелатом у хворих на ХХН II-III стадій сприяє регресу клінічних ознак ВГПТ, підвищенню рівня Ca_i, приросту кісткової маси на 7,4 % на рівні ПВХ та 4,5 % на рівні ПВС, а також забезпечує

досягнення цільових рівнів ПТГ у 92 % хворих і запобігає виникненню нових низькоенергетичних переломів у 100 % (всіх хворих). Це надає можливість рекомендувати розроблений спосіб для корекції проявів ренальної остеодистрофії у даної категорії хворих.

Таблиця 2

Порівняльний вплив різних схем лікування на показники динаміки мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з ренальною остеодистрофією

<i>Показник</i>	<i>I група, n=12</i>	<i>II група, n=14</i>	<i>III група, n=12</i>	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>
Δ BMD L1-L4, г/см ²	-0,023 ±0,005	0,021 ±0,007	0,063 ±0,008	<0,01	<0,01	<0,01
Δ BMD L1-L4, %	-2,1 ±0,52	2,3 ±0,12	7,4 ±0,28	<0,01	<0,01	<0,01
Δ BMD TOTAL FEMURE, г/см ²	-0,016 ±0,005	0,017 ±0,005	0,042 ±0,006	<0,01	<0,01	<0,01
Δ BMD TOTAL FEMURE, %	-1,8 ±0,40	1,9 ±0,38	4,5 ±0,41	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки:

p1 – достовірність різниці показників між I та II групами;

p2 – достовірність різниці показників між I та III групами;

p3 – достовірність різниці показників між II та III групами.

Висновки. Використання стронцію ранелату в поєднанні з альфакальцидолом сприяє ефективній корекції гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу та збільшенню кісткової маси у хворих з гіперпаратиреοїдною ренальною остеодистрофією, а також запобігає розвитку нових низькоенергетичних переломів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк В. В. Досвід використання альфа Д₃-ТЕВА в лікуванні вторинного гіперпаратиреозу у хворих на хронічні хвороби нирок / В. В. Поворознюк, Л. П. Мартинюк // Проблеми остеології. – 2006. – Т. 9. – № 2–3. – С. 35–48.
2. Шуба Н. М. Остеопороз – актуальна проблема ХХІ века: современное представление о патогенезе и терапии / Н. М. Шуба // Український ревматологічний журнал. – № 2 (32). – 2008. – С. 5–14
3. Michael F. Vitamin D Deficiency / F. Michael, M. Holick // The new England journal of medicine. – 2007. – № 3. – Vol. 357. – P. 266–281.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. – 2003. – Vol.42 (3). – P. 1–201.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / Kidney Int. // 2009. – 76 (suppl 113): S1–S130.
6. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population / J. Floege, J. Kim, E. Ireland, C. Chazot, T. Drueke // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – № 26 (6). – P. 1948–1955.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II-III СТАДИЙ

Ружицкая О. О.

(Тернополь)

Целью исследования было изучение эффективности лечения сложных почечная остеодистрофия стронция ranelat и alfacalcidol.
Материалы и методы: 38 больных с хроническая болезнью почек

(ХБП) 2-3 стадий и повышенным уровнем паратгормона были исследованы. **Результаты и обсуждение:** Было установлено, что использование стронция ранелата в сочетании с альфакальцидолом способствовало эффективной коррекции минерального метаболизма и увеличению костной массы у больных с почечной остеодистрофией при ХБП 2-3 стадий. **Выводы:** Использование стронция ранелата в сочетании с альфакальцидолом способствует эффективной коррекции гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза и увеличение костной массы у больных ХБП 2-3 стадий и предотвращает развитие новых переломов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральный метаболизм, почечная остеодистрофия, лечение.

SUMMARY

EFFICACY OF COMBINED TREATMENT OF MINERAL DISTURBANCES AND BONE REMODELING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS OF II-III STAGES

Ruzhytska O. O.

(Ternopil)

Purpose of the research was to study the effectiveness of complex renal osteodystrophy treatment with strontium ranelat and alfacalcidol. **Materials and methods:** In 38 patients with chronic kidney disease (CKD) 2-3 stages and increased level of parathormone were examined. **Results and discussion:** It was found that the strontium ranelate usage in combination with alfacalcidol promoted effective correction of mineral metabolism and increased bone mass in patients with renal osteodystrophy against CKD 2-3 stages. **Conclusion:** The use of strontium ranelat in conjunction with alfacalcidol promotes effective correction of hypocalcemia, secondary hyperparathyroidism and increase bone mass in patients with CKD 2-3 stages and prevents the development of new low-energy fractures.

Key words: chronic kidney disease, mineral metabolism, renal osteodystrophy, treatment.