

## КАЛЬЦИТРИОЛ В ЛЕЧЕНИИ РЕНАЛЬНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ У ПАЦИЕНТОВ НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Ж. Семидоцкая, Н. Котулевич, А. Кудря

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии, г. Харьков, Украина

### Summary

#### Calcitriolum in the renal osteodistrophy treatment of the hemodialysed patients

The increasing in the number of the patients with end stage renal disease exteriorized the problem of its complications, including renal osteodistrophy, determined by the disregulation of remodeling procedures in the bone tissue. 73% of the hemodialysed patients (22 from 30) densitometry investigated suffers from osteopenia or osteoporosis. They undergo a 1,5 month treatment with "Forcal+" (0,25 mkg Calcitriolum, 500 mg Calcium Hydrocarbonate). The efficacy of the treatment is indirectly correlated with the duration of the hemodialysis procedures: a shorter period a patient is under hemodialysis and a earlier initiation with "Forcal+" treatment better mineralization indexes are achieved. After "Forcal+" utilization patient's quality of life is increasing, including physical component, pain release, emotional status and every day being.

#### Введение

Последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН). Между тем, несмотря на все достижения современной медицины в разработке методов заместительной терапии, ХПН остается тяжелым инвалидизирующим состоянием, ставящим перед клиницистами и исследователями множество проблем, требующих решения. Одной из таких серьезных проблем является почечная остеодистрофия – тяжелое метаболическое поражение костей способное приводить к болям, деформациям и переломам. Почечная остеодистрофия – собирательный термин, использующийся для описания костных осложнений при ХПН и являющийся следствием нарушения цикла ремоделирования кости. Однако, несмотря на достаточно неплохую изученность процессов ремоделирования костной ткани при ХПН, до сегодняшнего дня не существует унифицированного подхода к терапии ренальной остеодистрофии. Также не ясно, насколько использование патогенетической терапии (в частности применение активных метаболитов витамина D3) способно нормализовать процессы ремоделирования кости, и каким образом это может отразиться на качестве жизни больных, получающих гемодиализ.

**Цель нашего исследования** состояла в оптимизации терапии нефрогенной остеодистрофии у пациентов с терминальной уремией, получающих лечение программным гемодиализом

#### Материал и методы

Были обследованы 30 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, среди которых 19 мужчин (63%) и 11 женщин (37%). Все больные находились на лечении в отделении «Хронического гемодиализа» Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии. Все пациенты получали сеансы гемодиализа 3 раза в неделю с длительностью одного сеанса 4 часа. Таким образом, диализное время в среднем составило  $11,73 \pm 0,3$  час/нед., а средний диализный возраст составил  $30,4 \pm 3,2$  месяца.

Предоставленная доза диализа по КТ/Vur составила  $1,18 \pm 0,2$ , а междудиализная прибавка веса  $2,7 \pm 0,1$  кг, что свидетельствовало об адекватном диализе. Всем больным проводили бикарбонатный ГД на аппаратуре Fresenius 4008S через временный сосудистый доступ в виде артериовенозного шунта (АВШ) с последующим преобразованием его в артериовенозную фистулу. Операцию АВШ выполняли по стандартной методике в области нижней трети одного из предплечий с использованием шунта Скрибнера.

Возраст больных колебался в пределах от 22 до 58 лет, составляя в среднем  $41,1 \pm 5,3$  года. Всем больным была проведена костная денситометрия денситометром Ahelios Express с определением 5-ти показателей: индекс жесткости, отношение к 20 летнему возрасту (%), Т-критерий, отношение к возрастной норме (%), Z – критерий. 22-м пациентам, у которых были выявлены явления остеопении или остеопороза, был назначен препарат «Форкал +» (производство Kusum Healthcare, Индия), содержащий 0,25 мкг кальцитриола и 500 мг гидрокарбоната кальция. «Форкал+» принимался по 1-й капсуле 2 раза в день в течение первых двух недель, затем по 1 капсуле в сутки в течение 30 дней, после чего проводилась повторная денситометрия.

Были определены показатели качества жизни (КЖ) пациентов, участвующих в исследовании, для чего использовали опросник SF – 36 Health Status Survey [1]. Опросник содержит следующие шкалы: способность выдерживать физические нагрузки (PF); влияние физического состояния на повседневную деятельность (RP); чувствительность к боли (BP); общее состояние здоровья (GH); общая активность/энергичность (V); социальное функционирование (SF); влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE); психическое здоровье (MH). Кроме того, рассчитаны два интегральных показателя КЖ, которые складываются из отдельных показателей опросника SF – 36: суммарный показатель физического здоровья (PCS) и суммарный показатель психического здоровья (MCS).

Оценку качества жизни больного провели перед началом терапии «Форкал +», а также спустя 1,5 месяца, по окончании курса. Все пациенты заполняли анкету с последующим анализом и оценкой результатов и расчетом индивидуального показателя качества жизни – чем выше балл, тем лучше качество жизни больного.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на РС IBM – Pentium V с использованием электронных таблиц Microsoft Excel адаптированных для медико-биологических исследований С.Н. Лапач и др. [2]. Полученные в ходе данной работы результаты были подвергнуты статистическому анализу, который включал в себя изучение значимых параметров, позволяющих достоверно оценить выборочную совокупность.

#### **Результаты исследования**

Из 30 больных, обследованных нами с помощью денситометрии, явления остеопении или остеопороза были выявлены у 22-х пациентов (73%). Поэтому в дальнейшем исследовании принимали участие 22 пациента. Из этой группы больных, принимавших «Форкал +», положительная динамика денситометрических показателей отмечена у 18 пациентов (Таблица 1).

Как видно из таблицы, достоверная динамика отмечена по всем пяти показателям, причем индекс жесткости кости увеличился на 8,4%, отношение к 20 летнему возрасту выросло на 8,4%, отношение к возрастной норме увеличилось на 7,6%, положительная динамика Т и Z критериев составила 20,5% и 38,8% соответственно.

Необходимо заметить, что не у всех пациентов наблюдалась одинаковая динамика денситометрических показателей в ответ на терапию «Форкал+». Нами было отмечено, что у пациентов, чей диализный возраст превышал 36 месяцев, динамика роста денситометрических показателей была не значительной либо отсутствовала и поэтому средние темпы прироста показателей у пациентов этой группы были не достоверными (таблица 2).

В группе пациентов, чей диализный возраст составлял от 18 до 36 месяцев, выявлена достоверная динамика лишь двух показателей – Т и Z критериев (19,5 и 30,7% соответственно). И у пациентов, находящихся на гемодиализе до 1,5 лет отмечены достоверные изменения всех пяти денситометрических показателей.

Между диализным возрастом в месяцах и эффективностью терапии «Форкал+», которая была

**Таблица 2. Темпы прироста денситометрических показателей в зависимости от диализного возраста**

Денситометрические показатели	Диализный возраст (мес.)		
	До 18 мес. n = 8	От 18 до 36 мес. n = 6	Более 36 мес. n = 8
Индекс жесткости	15,8% *	6,8%	1,4%
Отношение к 20 летнему возрасту	15,8% *	6,8%	1,4%
Отношение к возрастной норме	14% *	5,8%	2%
Т критерий	46,2% *	19,5% *	2,9%
Z критерий	74% *	30,7% *	8,9%

\* p < 0,001

оценена по разности до и после лечения, существует сильная обратная корреляционная зависимость ( $\phi = -0,81 \pm 0,13$ ), которая с вероятностью 99,9% ( $t = 6,23$ ) повторится в генеральной совокупности.

При исследовании показателей качества жизни до лечения и после лечения «Форкал+» нами было отмечено, что у пациентов, чей диализный возраст превышал 36 месяцев, достоверных изменений показателей КЖ выявлено не было. В двух других группах пациентов были выявлены достоверные изменения ВР и RE (таблица 3).

Кроме того, у пациентов с диализным возрастом не более 18 мес. отмечена достоверная динамика в шкалах: влияние физического состояния на повседневную деятельность (RP), общее состояние здоровья (GH) и суммарный показатель физического здоровья (PCS).

#### **Обсуждение результатов исследования**

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что у части пациентов с терминальной уремией, получающих регулярные сеансы бикарбонатного гемодиализа, использование активных метаболитов витамина D3 (в частности кальцитриола), позволяет добиться нормализации процессов ремоделирования костной ткани, что доказывается увеличением минеральной плотности кости. Однако не у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечены позитивные сдвиги в процессах ремоделирования кости. И в первую очередь, это касается пациентов, находящихся на диализе более трех лет. С чем же это связано?

В основе патогенеза ренальной остеодистрофии лежит вторичный гиперпаратиреоз. Среди факторов,

**Таблица 1. Динамика денситометрических показателей до приема «Форкал+» и после окончания приема**

Индекс жесткости		Отношение к 20 летнему возрасту (%)		Отношение к возрастной норме (%)		Т критерий		Z критерий	
до M±m	после M±m	до M±m	после M±m	до M±m	после M±m	до M±m	после M±m	до M±m	после M±m
72,9 ± 2,2	79,1 ± 2,2	72,9 ± 2,2	79,1 ± 2,2	81,9 ± 1,9	88,0 ± 2,2	-2,1 ± 0,2	-1,6 ± 0,2	-1,3 ± 0,1	-0,8 ± 0,1
t-2,0; p < 0,005		t-2,0; p < 0,005		t-2,1; p < 0,005		t-2,1; p < 0,005		t-2,5; p < 0,001	

t – критерий Стьюдента, p – вероятность безошибочного прогноза 95%

Таблица 3. Показатели качества жизни пациентов, получающих сеансы гемодиализа до и после терапии «Форкал+»

Шкалы SF -36	Диализный возраст			
	18 – 36 месяцев		Менее 18 месяцев	
	до M±δ; m	после M±δ; m	до M±δ; m	после M±δ; m
Способность выдерживать физические нагрузки (P F)	17,2±16,2 4,3	25,3±16,4 4,4	28,4±17,1 4,6	31,4±15,6 4,2
Влияние физического состояния на повседневную деятельность ( RP)	21,2±13,4 3,6	29,3±13,8 3,7	19,1±13,6 3,6	31,4±14,0 3,7*
Чувствительность к боли (BP)	13,0±12,0 3,2	50±16,7 4,5 *	16±11,3 3,0	37,5±15,6 4,2*
Общее состояние здоровья ( GH)	17,0±10,7 2,9	29,3±13,8 3,7	16,1±15,1 4,0	40,8±21,8 5,8*
Общая активность/энергичность ( V)	37,5±16,7 4,5	33,3±11,1 3,0	19,3±18,3 4,9	31,5±21,8 5,8
Социальное функционирование ( SF)	41,8±30,4 8,1	46±22,0 5,9	22,3±15,9 4,3	25,3±12,4 3,3
Влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность ( RE)	13,0±12,0 3,2	28±12,0 3,5*	28,5±22,4 6,0	43,8±18,8 5,0 #
Психическое здоровье (MH)	29,3±15,2 4,1	33,5±19,3 5,2	25,3±12,4 3,3	28,4±16,2 4,3
Суммарный показатель физического здоровья (PCS)	33,5±9,3 5,2	41,7±16,7 4,5	22,1±10,6 2,8	37,5±12,5 3,3*
Суммарный показатель психического здоровья (MCS)	25,3±16,4 4,4	29,5±22 5,9	43,9±24,9 6,6	53,4±40,4 10,8

\* p < 0,001; # 0,1 < p > 0,05

которые вовлечены в патогенез вторичного гиперпаратиреоза, ключевое значение имеет низкая концентрация кальцитриола [3], т.к. кальцитриол является принципиальным регулятором функции паращитовидных желез. Паратиреоидный гормон (ПТГ) стимулирует синтез кальцитриола, активируя 1 $\alpha$ -гидроксилазу в проксимальных извитых канальцах. Кальцитриол, в свою очередь, усиливает всасывание кальция в тонкой кишке, и повышая его концентрацию в плазме, опосредованно влияет на секрецию ПТГ. Кальцитриол свое прямое влияние на функцию паращитовидных желез осуществляет на генном уровне, через посредство специализированных рецепторов, подавляя транскрипцию паратиреоидного гормона и, соответственно его синтез и секрецию. Таким образом, высокие концентрации кальцитриола, поступающие в организм извне разрывают «порочный» круг прогрессирования ренальной остеодистрофии, приводя к нормализации процессов ремоделирования кости. Однако, в литературе имеются сведения о том, что при уремии формируется рефрактерность паращитовидных желез к подавляющему действию кальцитриола [4]. Происходит это из-за увеличения массы функционирующей ткани, моноклонального роста автономно секретирующих клеток паращитовидных желез [4], уменьшения количества рецепторов к кальцитриолу в участках узловой трансформации [5].

По всей вероятности, именно из-за развития процессов рефрактерности к кальцитриолу нами не было выявлено достоверного увеличения индекса жесткости кости у пациентов, находящихся на диализе более 36 мес. Следовательно, можно предположить,

что существует зависимость между диализным возрастом и выраженностью патофизиологических изменений процессов ремоделирования кости. Отчасти этот тезис подтверждается выявленной нами отрицательной корреляционной связью между диализным возрастом и динамикой роста денситометрических показателей.

При исследовании влияния эффективности терапии «Форкал+» на качество жизни, нами было отмечено, что достоверные изменения показателей КЖ были выявлены в группах пациентов, чей диализный возраст составлял от 0 до 18 мес. и от 18 до 36 мес. У пациентов, находящихся на диализе более 36 мес. достоверных различий в показателях КЖ до и после лечения выявлено не было. Необходимо отметить, что практически все пациенты отметили уменьшение влияния боли на повседневную деятельность на фоне приема «Форкал+». Такие результаты являются, на наш взгляд, закономерными и напрямую зависят от динамики денситометрических показателей.

Результаты исследования представляются нам крайне важными для нефрологической общественности, т.к. на фармацевтическом рынке Украины до последнего времени отсутствовали препараты активных метаболитов витамина D3 (кальцитриола и альфакальцидола) и поэтому у врачей нефрологов не было возможности эффективно влиять на процессы течения ренальной остеодистрофии у больных с ХПН. Однако исследования посвященные лечению остеодистрофии при ХПН, надо надеяться, еще не закончены и вскоре могут быть получены новые данные.

#### Выводы

Использование препарата «Форкал+» у пациентов с ренальной остеодистрофией, получающих

гемодиализ, позволяет эффективно корректировать процессы ремоделирования кости. Эффективность лечения зависит от диализного возраста: чем раньше начата терапия «Форкал+» (т.е. чем меньше диализный возраст), тем выше конечные показатели

минерализации кости. Использование «Форкал+» достоверно повышает качество жизни пациентов за счет суммарного физического компонента, уменьшения боли, повышения влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность.

### Список литературы

1. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: «Элби», 1999. – 140 с.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000.-320с.
3. Spindler A., Paz S., Berman A. et al. Muscular strength and bone mineral density in hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol.12. P. 128 – 132.
4. Evanson J. M. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcaemic states // *Clin.Sci.* – 1966. – Vol.31. – P. 63 – 75.
5. Gabay C., Ruedin P., Slosman D. et al. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure // *Am. J. Nephrol.* – 1993. – Vol.13. – P. 115-123.