

## ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*У ста девяносто пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих постоянную заместительную почечную терапию, оценена распространенность сниженной минеральной плотности кости, и влияние на ее развитие уровня паратгормона, возраста, пола, возраста начала и стажа диализа.*

*В более пятидесяти процентов случаев выявлена сниженная минеральная плотность кости, определено, что основным фактором риска ее развития является высокий уровень ПТГ.*

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, остеопороз, паратгормон, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, диализ.

**N. V. Karlovich**

### **INFLUENCE OF CERTAIN FACTORS ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*For the estimation of prevalence of low bone mineral density in patients on continuous dialysis due to end-stage chronic kidney disease, and influence on it's development of parathormone level, age, gender, age of start and dialysis vintage, 190 patients were investigated. In more than 50% of cases low BMD was revealed, high PTH was established as a major risk factor of its development.*

**Key words:** bone mineral density, osteoporosis, parathormone, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, dialysis.

Одной из причин развития вторичного остеопороза является хроническая почечная недостаточность, или, как принято ее называть в настоящее время, хроническая болезнь почек (ХБП). Наиболее актуальной проблема остеопороза является у пациентов с терминальной стадией ХБП (тХБП), получающих постоянную заместительную почечную терапию (ЗПТ) [1, 2, 8]. Ключевую роль в патофизиологии уремической костной болезни играет паратиреоидный гормон (ПТГ). Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) широко распространен у пациентов с ХБП, частота его встречаемости, включая умеренный ВГПТ, достигает 50-60% [6]. При этом гиперпаратиреоз в классификации остеопороза занимает отдельную рубрику эндокринных причин вторичного остеопороза, что увеличивает риск развития остеопороза при ХБП, сопровождающейся ВГПТ [1].

**Целью исследования** было оценить распространенность сниженной МПК у пациентов с тХБП, а также влияние на снижение МПК уровня паратгормона, возраста, пола, возраста начала и длительности заместительной почечной терапии.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 190 пациентов (103 ж, 87 м) с тХБП, получающих различные виды ЗПТ (ге-

модиализ – 167 человек, перитонеальный диализ – 23). Средний возраст пациентов составил  $46,6 \pm 11,3$  лет (22,9 - 70,8 лет); средний возраст начала ЗПТ –  $42,2 \pm 11,9$  лет (17,6 - 70,0 лет). Сеансы гемодиализа проводились на аппаратах «искусственная почка» по стандартной методике не менее 12 часов в неделю. Перитонеальный диализ выполнялся растворами CAPD-2, CAPD-4 или CAPD-3 объемом 2,0 л 4 раза в сутки. Продолжительность ЗПТ составляла от 2 месяцев до 15,7 лет со средним показателем  $4,4 \pm 3,8$  года; признаки неадекватной диализотерапии отсутствовали.

Уровень ПТГ определяли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Modular коммерческими наборами Roche Diagnostics GmbH; референсный интервал ПТГ 15-65 пг/мл. Остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей, дистальной части лучевой кости выполняли на аппарате LUNAR PRODIGY методом двойной рентгеновской абсорбциометрии, с оценкой абсолютного значения МПК в г/см<sup>2</sup> и расчетом Z- и T-критериев.

Статистическая обработка данных проводилась средствами программы STATISTICA 6,0. Использовали описательную статистику с изучением статистиче-

Таблица 1. Уровни МПК, T и Z-критериев у обследованных пациентов

Область	МПК, г/см <sup>3</sup>	T-критерий	Z-критерий
Поясничный отдел позвоночника (L1 – L4)	1,08±0,21	-1,04±1,63	-0,68±1,50
Шейка правой бедренной кости	0,89±0,16	-1,06±1,20	-0,53±1,11
Шейка левой бедренной кости	0,88±0,17	-1,17±1,33	-0,65±1,30
Дистальная часть лучевой кости	0,62±0,13	-1,59±1,77	-1,37±1,71

Таблица 2. Частота встречаемости сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника и/ или шейке бедренной кости в зависимости от возраста и пола.

	Мужчины, n=87		Женщины, n=103	
	< 50 лет	50 лет и старше	< 50 лет	50 лет и старше
Норма	38,9%	36,4%	36,8%	22,2%
Остеопения	44,4%	48,5%	45,6%	28,2%
Остеопороз	16,7%	15,2%	17,5%	48,9%*

\* - p<0,05 в сравнении с подгруппами мужчин и подгруппой женщин в возрасте <50 лет

Таблица 3. Коэффициенты корреляции уровня ПТГ, возраста на момент обследования, на момент начала диализа, стажа диализа, с Z-критерием у лиц в возрасте до 50 лет, T-критерием – 50 лет и старше (указаны только статистически значимые)

Факторы снижения МПК	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Дистальная часть лучевой кости	
	<50	50>	<50	50>	<50	50>
ПТГ	-0,30	-0,29	-0,32	-0,31	-0,50	-0,60
Возраст	ns	-0,41	ns	-0,27	ns	ns
Возраст начала ЗПТ	ns	-0,31	ns	ns	0,30	ns
Стаж диализа	ns	ns	ns	ns	-0,43	-0,42

ских параметров распределения признаков, методы сравнения средних величин, долей признаков, корреляционный анализ, множественную линейную регрессию. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты и обсуждение

В целом по группе средние значения T-критерия и Z-критерия в большинстве оцененных областей скелета находились в пределах нормы, однако имели отрицательные значения, что свидетельствует об общей тенденции к снижению массы кости у диализных пациентов (табл. 1). При этом в некоторых точках (позвонок L1, L2, L4, L1-L4, шейки правой, левой бедренных костей, дистальная часть лучевой кости) средние значения T-критерия оказались менее -1,0, что соответствует остеопении.

Согласно критериям ВОЗ (1994), золотым стандартом диагностики остеопороза является T-критерий менее -2,5. Нормальной МПК соответствует T-критерий > -1,0; остеопении – в пределах от -1,0 до -2,5. В возрастной группе до 50 лет для оценки МПК используется Z-критерий. Поскольку среди обследованных пациентов 112 человек (58,9%) были в возрасте до 50 лет, в данной подгруппе нарушения МПК классифицировали по Z-критерию, у лиц 50 лет и старше – по T-критерию.

В целом по группе была выявлена достаточно высокая распространенность сниженной МПК по данным костной денситометрии: в более 50% случаев. Частота встречаемости остеопороза составила в поясничном отделе позвоночника 15,0%, проксимальном отделе бедренных костей – в 15,8%, максимальная частота отмечена в дистальной части лучевой кости – у 35,8% пациентов. В поясничном отделе позвоночника и/ или шейках бедренной кости остеопороз был выявлен у 47 пациентов, что составило 24,7%; нормальные значения МПК – лишь у 64 человек (33,7%).

В возрастной группе до 50 лет остеопороз выявлен в 17,9% случаев, остеопения – в 44,6%; у лиц в возрасте 50 лет и старше – в 34,6% и 37,2%, соответственно; различия статистически значимы для частоты остеопороза (p=0,009). В ходе анализа распределения подгрупп пациентов в возрасте до 50 лет и 50 лет и старше в зависимости от наличия у них нормальной МПК, остеопении или остеопороза в оцененных областях скелета статистически значимых различий выявлено не было.

По данным литературы, влияние пола и возраста на снижение МПК не является столь однозначным и безоговорочным у диализных пациентов, как это описано в общей популяции. В работе Yamaguchi et al. показано, что МПК достоверно ниже у женщин и у женского пола достоверно коррелирует с возрастом, в то время как у мужчин подобной корреляции не было выявлено [9]. В то же время в исследовании Negri et al. частота регистрации остеопении была одинаковой у мужчин и женщин, а частота встречаемости остеопороза хотя и отличалась у мужчин и женщин, однако эти различия были иными: T-критерий соответствовал остеопорозу в позвоночнике у 10% мужчин и 15,5% женщин, в бедре – у 30% мужчин и 17,7% женщин [7].

В нашем исследовании анализ частоты встречаемости сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника и / или шейках бедренных костей в возрастных подгруппах до и после 50 лет в зависимости от пола (табл. 2) позволил установить, что у мужчин обеих возрастных групп

и женщин в возрасте до 50 лет доля лиц с остеопенией / остеопорозом приблизительно одинакова, в то же время у женщин 50 лет и старше частота остеопороза достоверно возрастает, достигая 48,9%. В дистальной части лучевой кости выявлена сходная динамика: у мужчин частота остеопороза 21,2 и 16,7% у лиц в возрасте на момент обследования < 50 лет и 50 лет и старше, остеопения 30,3% и 38,9%, норма – у 48,5% и 44,4%. У женщин в возрасте < 50 лет частота остеопороза выше, чем у мужчин: 28,1%, остеопении – примерно такая же – 37,5%. Вместе с тем у женщин в возрасте 50 лет и старше нормальные показатели МПК отмечены только в 26,9% случаев, остеопороз – в 57,7%, остеопения – в 15,4%. Традиционно считается, что с возрастом МПК снижается, что обусловлено возрастным снижением уровней половых стероидов. В то же время у диализных пациентов данный факт подтвердился только для женщин, у мужчин же частота встречаемости сниженной МПК практически одинакова во всех возрастных группах.

Определение уровня ПТГ занимает центральное место в диагностике минеральных и костных расстройств, ассоциированных с ХБП. Доказано, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с терминальной стадией ХБП содержание ПТГ в крови должно быть не менее чем в 2 раза выше верхнего предела референсного интервала нормальных значений ПТГ. Границы целевого уровня ПТГ в настоящее время являются предметом научных дискуссий, согласно рекомендациям Национального почечного фонда США K/DOQI составляют 150-300 пг/мл [1, 6]. Уровень ПТГ у обследованных диализных пациентов колебался в пределах от 8,3 до 3016,0 пг/мл, медиана составила 314,1 пг/мл [119,2; 770,7]. Только в 17,4% случаев (33 человека) уровень ПТГ соответствовал рекомендациям K/DOQI, частота встречаемости относительного гипопаратиреоза и ВГПТ составила 31,0% и 51,6%, соответственно.

Впервые данные о более низкой МПК у диализных пациентов и взаимосвязи ее снижения с повышенным уровнем ПТГ опубликовали *Lü et al.* [4]. Далее роль ПТГ в развитии остеопороза у пациентов с тХБП подтверждена и в других исследованиях [3, 7, 10]. По нашим данным, и в случае нормального уремического уровня ПТГ, и в случае относительного гипопаратиреоза достаточно часто отмечено снижение МПК. Наиболее часто снижение МПК регистрировалось у пациентов с ВГПТ, в 66,7% случаев, что достоверно выше, чем при относительном гипопаратиреозе (37,7%,  $p=0,0014$ ). Это свидетельствует, что снижение МПК может присутствовать при всех формах почечной остеодистрофии, и позволяет сделать вывод, что на процесс снижения МПК оказывают влияние другие факторы, помимо ПТГ. У пациентов с низкими, нормальными и высокими уровнями ПТГ не выявлено статистически значимых различий между подгруппами в денситометрических показателях поясничного отдела позвоночника. Показана достоверно более низкая МПК и Z-критерий у пациентов с ПТГ >300 пг/мл в шейке бедра, а также в дистальном отделе лучевой кости. Таким образом, наши результаты подтверждают, что влияние гиперпаратиреоза на снижение МПК неодинаково в различных участках скелета. Под влиянием высокого ПТГ потеря массы кости максимальна в областях скелета, где превалирует кортикальная ткань (трубчатые кости конечностей, кости

череп, тазовые кости), в то время как трабекулярная кость остается относительно сохранной (позвоночник) [3, 5].

Результаты корреляционного анализа T-критерия у лиц 50 лет и старше и Z- критерия у пациентов моложе 50 лет, и уровней паратгормона, возраста на момент обследования, на момент начала ЗПТ и длительности диализа представлены в табл. 3.

Выполненный регрессионный анализ с пошаговым включением в уравнение множественной линейной регрессии всех оцененных факторов позволил сделать вывод, что на формирование остеопенического синдрома, как у женщин, так и у мужчин, максимальное влияние оказывает уровень ПТГ. Это влияние сохранялось после корректировки с учетом возраста, возраста начала ЗПТ и ее стажа, как у женщин, так и у мужчин, скорректированный коэффициент корреляции составил в разных областях скелета от 0,34 до 0,54.

#### Выводы

1. Высокая распространенность сниженной минеральной плотности кости у взрослых пациентов с тХБП (более 50% случаев) определяют актуальность исследований в данной области, направленных на уточнение патофизиологических механизмов потери массы кости в данной популяции пациентов.
2. Среди оцененных факторов снижения массы кости наиболее значимым является высокий уровень ПТГ.
3. В целом в группе взрослых пациентов с тХБП не выявлено значимого влияния на формирование остеопенического синдрома возраста на момент обследования, стажа диализа, и возраста на момент инициации ЗПТ.

#### Литература

1. Карлович, Н.В., Мохорт Т.В. Остеопороз: особенности развития и диагностики у пациентов с хронической болезнью почек // Медицинские новости. – 2008. – №8. – С.23-28.
2. Hodsman, AB. Fragility fractures in dialysis and transplant patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated? // Perit Dial Int. – 2001. – Vol. 21, Suppl 3. – S. 247-255.
3. Lacativa, PG, de Mendonca LM, de Mattos Patricio Filho PJ, et al. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism // J Clin Densitom. – 2005. – Vol. 8(3). – P. 352-361.
4. Lü YM, Xiao HW, Liang KH. The effects of calcium-regulating-hormone on BMC in patients with CRF // J Tongji Med Univ. – 1995. – Vol. 15(2). – P. 95-97.
5. Miller, MA, Chin J, Miller SC, Fox J. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency // Bone. – 1998. – Vol. 23(3). – P. 257-266.
6. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines // [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm)
7. Negri, AL, Barone R, Quiroga MA, et al. Bone mineral density: serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis // Perit Dial Int. – 2004. – Vol. 24(2). – P. 163-168.
8. Stehman-Breen C. Osteoporosis and chronic kidney disease // Semin Nephrol. – 2004. – Vol. 24(1). – P. 78-81.
9. Yamaguchi, T, Kanno E, Tsubota J, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures // Bone. – 1996. – Vol. 19(5). – P. 549-555.
10. Zayour, D, Daouk M, Medawar W, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis // Transplant Proc. – 2004. – Vol. 36(5). – P. 1297-1301.

Поступила 21.02.2013 г.