

Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

О.Н. Ветчинникова, В.А. Губкина, А.В. Ватазин, Н.М. Мылов, М.П. Рубин
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Московская городская клиническая больница № 23
им. Медсантруд, г. Москва

Variants of the renal osteopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis

O.N. Vetchinnikova, V.A. Gubkina, A.V. Vatasin, N.M. Mylov, M.P. Rubin

Ключевые слова: ренальная остеопатия, вторичный гиперпаратиреоз, адинамическая костная болезнь, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

Изучено состояние паратиреоидной функции, кальций-фосфорного обмена, минеральной плотности и структуры костной ткани у 104 больных (63 женщины и 41 мужчина) хронической почечной недостаточностью в возрасте от 18 до 71 года, которым проводилось лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом длительностью 6–46 месяцев. В зависимости от плазменной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) и активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – с предположительно нормальным обменом костной ткани (ПТГ 150–450 пг/мл, ЩФ 205 ± 49 ед./л); 2-я – со вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ) (ПТГ > 450 пг/мл и ЩФ 354 ± 171 ед./л); 3-я – с низкообменной (адинамической) костной болезнью (АКБ) (ПТГ < 150 пг/мл и ЩФ 82 ± 25 ед./л).

Больные 2-й группы достоверно чаще страдали врожденной и наследственной нефропатией и имели достоверно большую частоту переломов костей конечностей. Все больные имели одинаково повышенный уровень плазменного фосфора; концентрация ионизированного кальция была сниженной у больных 1-й и 2-й групп, повышенной – у больных 3-й группы. Для всей группы больных частота остеопенического синдрома в дистальном отделе предплечья составила 63,5%, в проксимальном отделе бедра – 59,3%, в поясничном отделе позвоночника – 49,2% и оказалась эквивалентной во всех областях скелета, причем частота остеопении в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра у больных 2-й группы была достоверно выше, чем у больных 1-й группы ($p = 0,034$). У больных 2-й группы определялась наибольшая степень дефицита костной массы, особенно в костях с кортикальной структурой.

У больных ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, преобладает вторичный гиперпаратиреоз – 51,9%. Эти больные имеют наибольшую частоту и наибольший дефицит минеральной костной массы преимущественно в костях с кортикальной структурой строения, что является фактором риска возникновения у них костных переломов.

Parathyroid function, calcium-phosphorus metabolism, bone structure and mineral density were studied in 104 patients (63 women and 41 men aged 18–71) with chronic renal failure (CRF) treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) for 6–46 months. Patients were divided into 3 groups depending on plasma parathyroid hormone (PTH) concentration and activity of general alkaline phosphatase (AP): 1 – patients with supposed normal bone metabolism (PTH 150–450 pg/ml, AP 205 ± 49 un/l), 2 – those with secondary hyperparathyroidism (HPT, PTH > 450 pg/ml, AP 354 ± 171 un/l), and 3 – those with adynamic (low metabolic) bone disease (ABD, PTH < 150 pg/ml, AP 82 ± 25 un/l).

Group 2 patients suffered from congenital and hereditary nephropathy significantly more often than other patients and had a higher rate of extremity bone fractures. Plasma phosphorus was equally increased in all patients; ionized calcium (Ca^{2+}) concentration was decreased in patients of groups 1 and 2 and increased in patients of group 3. In all patients, the rate of osteopenic syndrome in distal forearm was 63.5%, in proximal femur – 59.3%, and in lumbar spine – 49.2%, and appeared to be equivalent in all skeletal areas. The rate of osteopenia in distal forearm and in proximal femur in patients of group 2 was significantly higher than in group 1 ($p = 0.034$). Group 2 patients were the most deficient of bone mass, especially in bones with cortical structure.

In CRF patients receiving CAPD substitution therapy, the secondary hyperparathyroidism prevails (51.9%). These patients have the highest bone mineral deficiency and the highest rate of the latter (mainly in bones with cortical structure) which is a risk factor for bone fractures.

Нарушения со стороны кальций-фосфорного обмена и метаболизма кальцитриола являются важнейшими причинами возникновения ренальной остеопатии у больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), которая может протекать в форме высокообменной костной болезни (фиброзный остеит и смешанная форма) и низкообменной (остеомалация и адинамическая костная болезнь – АКБ) [1, 2, 10, 16, 22]. У диализных больных, в том числе и получающих заместительную почечную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), преимущественно диагностируются фиброзный остеит и АКБ. Первый ассоциируется с вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ) и при уровне паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме крови выше 450–500 пг/мл характеризуется ускорением процессов костного ремоделирования за счет усиления резорбции кости остеокластами и вторичной активации остеобластов, приводящих к замещению костной ткани фиброзной с образованием кист [2, 24]. Риск развития АКБ возникает при физиологическом или близком к нему плазменном уровне ПТГ и связанном с этим низким оборотом костной ткани [1, 4, 13].

Примечательно, что в последнее десятилетие исчезает преобладание вторичного ГПТ с его гистологическим проявлением в виде фиброзного остеита и неуклонно нарастает частота АКБ [10, 13, 15]. Однако если у больных на гемодиализе (ГД) преимущественно развивается вторичный ГПТ, то мнения о соотношении вариантов ренальной остеопатии у больных, получающих ПАПД, различны. Так, согласно исследования V. Villa и соавт. [9], частота вторичного ГПТ у больных на ПАПД практически такая же (47%), как и при лечении ГД, в то время как данные других авторов свидетельствуют о преобладании у них АКБ [11, 12]. В.М. Ермоленко и соавт. [5] подвергли специальному обследованию 58 пациентов, находящихся на лечении ПАПД (20 из них была выполнена биопсия крыла подвздошной кости), и установили АКБ у 27,6%, вторичный ГПТ у 37,9% и смешанную форму ренальной остеопатии у 34,5% больных.

Целью настоящего исследования явилось определение вариантов ренальной остеопатии и изучение особенностей их течения по результатам комплексного анализа кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД.

Пациенты и методы обследования

В исследование включены 104 больных ХПН (63 женщины и 41 мужчина), получавшие лечение ПАПД. На момент обследования возраст больных колебался от 18 до 71 года (медиана 35). Заболеваниями, приведшими к развитию ХПН, были хронический гломерулонефрит (ХГН) – 47, диабетическая нефропатия (ДН) – 21, врожденная и наследственная нефропатия (ВНН) – 21, хронический интерстициальный нефрит (ХИН) – 15 больных. На момент проведения обследования продолжительность ПАПД (первого и единственного метода заместительной почечной терапии) составила 6–46 мес. (медиана 10). Остаточная функция почек (суточный диурез более 500 мл) со-

хранялась у 30 больных; недельные Kt/V и клиренс креатинина соответственно колебались – 1,9–2,5 (медиана 2,1) и 50–71 мл/нед. (медиана 55). Концентрация кальция в диализирующем растворе равнялась 1,25 ммоль/л. До проведения обследования 43 больных принимали (не менее 6 мес.) синтетические аналоги D-гормона (альфакальцидол, кальцитриол, оксидевит), из них 28 регулярно и 15 эпизодически.

Всем больным проведено клинико-лабораторно-рентгенологическое обследование.

Клиническое обследование включало физикальный осмотр и оценку болевого синдрома по 4-балльной шкале [4]: 0 – отсутствие болей в костях; 1 – боли в костях после выраженной физической нагрузки; 2 – боли в костях при обычной физической нагрузке; 3 – боли в костях при малейшей физической нагрузке; 4 – боли в покое и прерывающие ночной сон.

Биохимическое исследование включало:

- определение в плазме крови концентрации ионизированного кальция на приборе ионометр-2 фирмы Fresenius (границы физиологической нормы 0,97–1,2 ммоль/л);

- определение в плазме крови концентрации общего кальция (границы физиологической нормы 2,02–2,6 ммоль/л) и неорганического фосфора (границы физиологической нормы (0,81–1,62 ммоль/л) фотометрическим тестом с использованием соответственно реагентов о-крезолфталеин-комплексона и гептамолибдата аммония;

- определение в сыворотке крови активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) на автоанализаторе Hitachi с использованием наборов фирмы Roche (границы физиологической нормы 80–295 ед./л);

- определение в плазме крови (антикоагулянт – EDTA) базального уровня интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) радиоиммунологическим методом с использованием наборов ELSA-HGH (Франция) (границы физиологической нормы 11–62 пг/мл).

Оценка состояния костной ткани осуществлялась на основании:

- измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) дистального отдела предплечья методом бифотонной рентгеновской абсорбциометрии (ДТХ-200, Osteometer, Дания) и измерения МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и отдельных ее зонах (шейка, область Варда, большой вертел) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Lunar, США). МПКТ выражали в абсолютных значениях (BMD, г/см²) и величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий);

- рентгенографии кистей.

Показатели кальций-фосфорного обмена и активность общей ЩФ определены также у 22 практически здоровых лиц (14 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 21 до 49 лет.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Biostat и пакета статистических программ Microsoft Excel для Windows. Различия между средними значениями для признаков с нормальным распределением оценивали по критерию Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – по критерию Манна–

Уитни (сравнение 2 независимых групп) и критерию Краскела–Уоллиса (сравнение 3 независимых групп). Для сравнения относительных величин применяли критерий χ^2 . Для определения корреляции параметров использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы считался равным 0,05. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования

Поскольку скорость костного ремоделирования у больных ХПН зависит от плазменной концентрации ПТГ (для больных на ПАПД уровень ПТГ, необходимый для оптимального оборота костной ткани, составляет 150–450 пг/мл [6]), были выделены 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 46 (44,2%) больных с концентрацией ПТГ от 150 до 450, в среднем 300 \pm 81 пг/мл. Активность ЩФ у этих больных составляла 115–299, в среднем 205 \pm 49 ед./л. В половине наблюдений она соответствовала величине, характерной для практически здоровых людей (103 \pm 25 ед./л) или находилась в нижней половине границ физиологической нормы (80–295 ед./л), в половине – колебалась от 196 до 299 ед./л. Очень вероятно, что в этой группе встречались больные как с нормальным метаболизмом костной ткани, так и со смешанной формой ренальной остеопатии – сочетание вторичного ППТ с дефектом минерализации. Вторую группу составили 54 (51,9%) больных с вторичным ППТ, которые имели концентрацию ПТГ более 450, в среднем 726 \pm 167 пг/мл: у 24 она составила 451–650, у 19 – 651–900 и у 11 – более 900 пг/мл. Активность ЩФ у этих больных находилась в пределах 120–1150, в среднем 354 \pm 171 ед./л; при этом только у 11 человек она соответствовала величине, характерной для практически здоровых людей или находилась в нижней половине границ физиологической нормы; у остальных – приближалась к верхней границе физиологической нормы или превышала ее. В 3-ю группу вошли всего 4 пациента (3,9%) с концентрацией ПТГ менее 150, в среднем 103 \pm 27 пг/мл и активностью ЩФ на нижней границе физиологической нормы – 82 \pm 25 ед./л. В соответствии с современными рекомендациями поражение костной ткани у этих больных расценено как низкообменная (адинамическая) костная болезнь [13, 24] (рис. 1).

В целом плазменная концентрация ПТГ у обследованных больных колебалась в очень широких пределах – от 70 до 1500 пг/мл и находилась в прямой теснейшей зависимости с активностью об-

щей ЩФ, имеющей значения 32–1140 ед./л ($r = 0,497$, $p < 0,000$), и в обратной – с возрастом больных ($p = 0,016$).

Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Группы больных не различались по возрасту, полу, длительности ПАПД, сохранности остаточной функции почек. Страдающие СД преобладали в 1-й группе ($p = 0,05$), больные с врожденной и наследственной нефропатией – во 2-й ($p = 0,002$). Частота и интенсивность костных болей в 1-й и 2-й группах были сопоставимы, в 3-й – достоверно выше. Больные 2-й группы достоверно чаще имели переломы костей конечностей по сравнению с больными 1-й группы ($p = 0,018$). Только 28 (26,9%) больных на момент обсле-

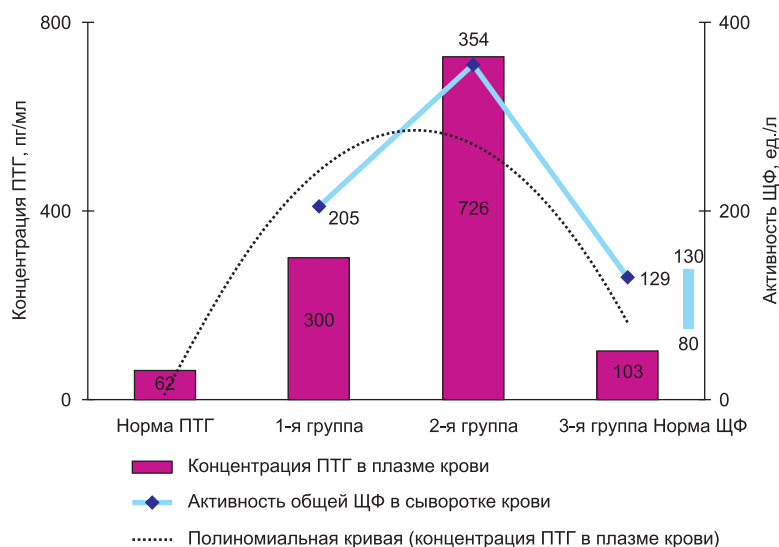


Рис. 1. Плазменная концентрация ПТГ и активность общей ЩФ

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ХПН на ПАПД с различными вариантами ренальной остеопатии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, лет	36,7 \pm 8,9	34,4 \pm 10,7	37,8 \pm 6,2
Пол, ж./м.	24/22 (52,2%:47,8%)	36/18 (66,7%:33,3%)	3/1 (75%:25%)
Причины ХПН, чел.:			
– ХГН	22 (47,8%)	22 (40,8%)	2 (50%)
– ДН	14 (30,4%)	6 (11,1%)*	2 (50%)
– ВНН	3 (6,5%)	18 (33,3%)*	0
– ХИН	7 (15,3%)	8 (14,8%)	0
Длительность ПАПД, мес.	12,4 \pm 6,1	14,0 \pm 7,7	13,0 \pm 5,5
Остаточная функция почек (суточный диурез >500 мл), чел.	16 (34,0%)	14 (26,4%)	0
Болевой синдром в костях:			
– частота, чел.	20 (43,5%)	26 (48,1%)	4 (100%)*
– интенсивность, баллы	0,9 \pm 0,5	0,5 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5*
Менопауза у женщин, чел.	7 (29,2%)	21 (58,3%)	2 (66,7%)
Переломы костей конечностей, чел.	4 (8,7%)	18 (33,3%)*	2 (50%)
Прием аналогов D-гормона:			
– регулярный	16 (34,8%)	8 (14,8%)	4 (100%)*
– нерегулярный	6 (13,0%)	9 (16,7%)	0
– отсутствует	24 (52,2%)	37 (68,5%)	0

* Различия достоверны по отношению к другим группам ($p < 0,05$).

дования регулярно принимали синтетические аналоги D-гормона, из них четверо составили 3-ю группу.

Показатели кальций-фосфорного обмена у больных ХПН на ПАПД представлены в табл. 2.

Несмотря на выраженные колебания уровня ионизированного кальция в плазме крови (0,8–1,4 ммоль/л), средний его показатель у больных 1-й и 2-й групп был одинаковым, но достоверно меньше, чем у практически здоровых лиц. Концентрация неорганического фосфора, равно как и величина произведения общего кальция на фосфор, были одинаково повышены у всех больных, причем у 29 (63,0%), 35 (64,8%) и всех больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах величина произведения Ca × P превышала уровень (<4,4 ммоль²/л²), рекомендованный New K/DOQI [19]. У больных 3-й группы плазменная концентрация ионизированного и общего кальция соответствовала уровню практически здоровых лиц, но была достоверно выше, чем у больных 1-й и 2-й групп.

Характерным проявлением ренальной остеопатии является количественное изменение минеральной костной массы. Определение МПКТ в дистальном отделе предплечья было выполнено у всех больных (у 69 больных два и более раз), в проксимальном отделе бедра и поясничных позвонках – у 59 больных (у 17 больных два и более раз): 29, 26 и 4 соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Частота остеопенического

синдрома в исследуемых областях скелета у наблюдаемых нами больных представлена в табл. 3.

В целом у всех обследованных больных частота остеопенического синдрома в дистальном отделе предплечья составила 63,5%, в проксимальном отделе бедра – 59,3%, в поясничном отделе позвоночника – 49,2% и оказалась эквивалентной во всех областях скелета. Внутригрупповой анализ не выявил достоверных различий в частоте развития дефицита минеральной костной массы в костях с кортикальным и трабекулярным типом строения, хотя прослеживалась отчетливая тенденция к большей встречаемости остеопении в костях с кортикальным типом строения. При межгрупповом анализе установлено, что частота остеопении в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра (в целом, шейке бедра и области Варда) у больных 2-й группы была достоверно выше, чем у больных 1-й группы (p = 0,034). Распространенность остеопении в поясничном отделе позвоночника у больных 2-й группы имела отчетливую тенденцию к увеличению, не достигая статистической значимости. Оценить частоту остеопенического синдрома у больных 3-й группы затруднительно из-за ее малочисленности.

Величина МПКТ в различных отделах скелета, отражающая тяжесть остеопенического синдрома, представлена в табл. 4.

Скорость потери МПКТ в периферическом и осевом скелете была практически идентичной для больных каждой группы. При оптимальной плазменной концентрации ПТГ определялась минимальная потеря МПКТ в костях периферического и осевого скелета, а при вторичном ГПТ наоборот – высокая степень дефицита костной массы, особенно в костях с кортикальной структурой.

При анализе МПКТ в дистальном отделе предплечья у наблюдаемых больных были выявлены следующие особенности. Величина МПКТ находилась в обратной корреляционной зависимости с уровнем ПТГ (p = 0,022) и возрастом больных (p = 0,05); она не зависела от длительности лечения ПАПД (p = 0,28), показателей кальций-фосфорного обмена и была одинаковой у мужчин и женщин (соответственно 73,2 и 60,3%, p = 0,256 и –1,6 ± 1,0 и –1,4 ± 1,0 SD по Т-критерию, p = 0,154).

Важным диагностическим моментом ренальной остеопатии и главным образом вторичного ГПТ является рентгенография костей – пальцев рук, черепа, позвоночника, таза, челюстей. Результаты рентгенографии кистей и пояснично-грудного отдела позвоночника наблюдаемых нами больных представлены в табл. 5.

У большинства больных определялись несколько рентгенологических признаков повреждения костной ткани. Наиболее частой рентгенологической находкой было повышение рентгено-

Показатели кальций-фосфорного обмена у больных ХПН на ПАПД

Показатель	Здоровые (n = 22)	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 54)	3-я группа (n = 4)
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18 ± 0,08	1,04 ± 0,09*	1,02 ± 0,10*	1,28 ± 0,03**
Кальций общий, ммоль/л	2,39 ± 0,10	2,10 ± 0,13*	2,1 ± 0,14*	2,43 ± 0,08**
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,05 ± 0,15	2,27 ± 0,18*	2,33 ± 0,27*	2,55 ± 0,25*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	2,46 ± 0,17	4,74 ± 0,48*	4,81 ± 0,51*	6,16 ± 0,41***

*Различия достоверны по отношению к группе здоровых лиц.

**Различия достоверны по отношению к 1-й и 2-й группам.

Таблица 2

Частота остеопенического синдрома в различных областях скелета у больных ХПН на ПАПД

Область скелета	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дистальный отдел предплечья	24 (52,2%)	41 (75,9%)*	3 (75,0%)
Проксимальный отдел бедра:			
– шейка бедра	14 (48,3%)	21 (80,7%)*	3 (75%)
– область Варда	14 (48,3%)	21 (80,7%)*	3 (75%)
– большой вертел	15 (51,7%)	19 (73,1%)	3 (75%)
– в целом	13 (44,8%)	20 (76,9%)*	3 (75%)
Поясничный отдел позвоночника:			
– L ₁	14 (48,3%)	16 (61,5%)	2 (50%)
– L ₂	15 (51,7%)	17 (65,4%)	2 (50%)
– L ₃	10 (34,5%)	15 (57,7%)	2 (50%)
– L ₄	10 (34,5%)	15 (57,7%)	2 (50%)
– L ₁ –L ₄	11 (37,95%)	16 (61,5%)	2 (50%)
– L ₂ –L ₄	11 (37,9%)	16 (61,5%)	2 (50%)

*Различия достоверны по отношению к больным 1-й группы.

Таблица 3

Таблица 4

Величина МПКТ в периферическом и осевом скелете у больных ХПН на ПАПД

Область скелета	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	Т-критерий, SD	BMD, г/см ²	Т-критерий, SD	BMD, г/см ²	Т-критерий, SD	BMD, г/см ²
Дистальный отдел предплечья	-1,1 ± 0,9	0,470 ± 0,088	-2,0 ± 0,8*	0,410 ± 0,056*	-1,6 ± 0,6*	0,427 ± 0,028*
Проксимальный отдел бедра:						
– шейка бедра	-1,1 ± 0,6	0,928 ± 0,096	-1,5 ± 0,7*	0,739 ± 0,083*	-1,5 ± 0,7*	0,719 ± 0,106
– область Варда	-1,2 ± 0,7	0,895 ± 0,089	-1,6 ± 0,7*	0,697 ± 0,085*	-1,4 ± 0,6	0,752 ± 0,097
– большой вертел	-1,2 ± 0,7	0,889 ± 0,091	-1,6 ± 0,9*	0,693 ± 0,094*	-1,4 ± 0,7	0,741 ± 0,103
– в целом	-1,1 ± 0,7	0,931 ± 0,079	-1,5 ± 0,5*	0,723 ± 0,077*	-1,4 ± 0,8*	0,763 ± 0,109
Поясничный отдел позвоночника:						
– L ₁	-0,9 ± 0,7	1,094 ± 0,102	-1,2 ± 0,8	1,081 ± 0,106	-1,0 ± 0,7	1,073 ± 0,102
– L ₂	-1,0 ± 0,8	1,079 ± 0,099	-1,4 ± 0,7	1,044 ± 0,095	-0,9 ± 0,8	1,098 ± 0,093
– L ₃	-0,7 ± 0,5	1,108 ± 0,098	-1,2 ± 0,8	1,073 ± 0,103	-1,0 ± 0,8	1,072 ± 0,089
– L ₄	-0,5 ± 0,4	1,145 ± 0,097	-1,3 ± 0,8	1,054 ± 0,099	-0,8 ± 0,5	1,105 ± 0,091
– L ₁ -L ₄	-0,7 ± 0,5	1,097 ± 0,089	-1,3 ± 0,8	1,043 ± 0,099	-1,0 ± 0,6	1,089 ± 0,078
– L ₂ -L ₄	-1,0 ± 0,4	1,087 ± 0,075	-1,2 ± 0,8	1,063 ± 0,111	-1,1 ± 0,5	1,119 ± 0,107

* Различия достоверны по отношению к 1-й группе (p < 0,05).

Таблица 5

Результаты рентгенографии костей кистей и позвоночника у больных ХПН на ПАПД

Рентгенологический симптом	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нормальная R-грамма	12 (26,1%)	3 (5,6%)	0
Повышение R-прозрачности:			
– слабое	12 (26,1%)	11 (20,4%)	0
– умеренное	12 (26,1%)	23 (42,6%)	3 (75,0%)
– выраженное	3 (6,5%)	13 (25,0%)*	1 (25,0%)
Истончение кортикального слоя	10 (21,7%)	11 (20,4%)	0
Субпериостальная резорбция:			
– слабая	3 (6,5%)	9 (16,7%)	0
– умеренная	0	7 (13,0%)*	0
– выраженная	0	8 (14,8%)*	0
Продольная исчерченность кортикального слоя («разволокненность»)	1 (2,2%)	8 (14,8%)	0
Кистовидные просветления костной ткани	7 (15,2%)	8 (14,8%)	1 (25,0%)
Остеолиз ногтевых бугристых	0	9 (16,7%)*	0
Грубоволокнистая структура трабекул	5 (10,9%)	4 (7,4%)	1 (25,0%)
Кальцинаты мягких тканей	1 (2,2%)	4 (7,4%)	1 (25,0%)
Кальцификация стенок кровеносных сосудов	7 (15,2%)	4 (7,4%)	1 (25,0%)
Деформация тел позвонков	4 (8,7%)	2 (3,7%)	0

* Различия достоверны по отношению к больным 1-й группы (p < 0,05).

прозрачности костей, как правило, совпадающее с заключением остеоденситометрического обследования. У нескольких больных 1-й группы обнаружены начальные и даже умеренные признаки ГПТ, а также деформация позвонковых тел. Эти данные подтверждают наше предположение о наличии в этой группе больных, как с нормальным костным метаболизмом, так и со смешанной остеопатией, сочетания вторичного ГПТ с дефектом минерализации. У больных 2-й группы рентгенологические признаки ГПТ были более выраженными и встречались чаще. В совокупности при первичном рентгенологическом исследовании костей те или иные признаки вторичного ГПТ были выявлены у 24 больных. Кальцификация стенок кровеносных сосудов определялась исключительно у больных с СД.

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что наиболее частым вариантом ренальной остеопатии у наблюдаемых нами больных ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, является вторичный ГПТ, частота которого составила 51,9%. Эти данные согласуются с результатами исследования V. Villa и соавт. [9], установивших вторичный ГПТ у 47% больных, получавших лечение ПАПД. Фактором риска развития вторичного ГПТ явилось наличие наследственной или врожденной нефропатии, приводящей к раннему возникновению кальций-фосфорного дисбаланса.

Встречаемость АКБ среди наших больных значительно меньше (всего 3,9%), чем сообщают об этом другие авторы, хотя 20,2% из этих больных страдали сахарным диабетом, предрасполагающим к развитию данной формы ренальной остеопатии [1, 5, 11]. Одной из причин небольшой частоты АКБ может быть отно-

сительно молодой возраст пациентов (медиана 35 лет), что находит свое подтверждение в наличии прямой корреляционной зависимости между возрастом и плазменной концентрацией ПТГ. Другими причинами, объясняющими полученные результаты, могут быть небольшая продолжительность ПАПД (медиана 10 мес.) и ограниченный прием синтетических аналогов D-гормона (только 26,9% больных принимали их регулярно). Определенное значение имеет также отсутствие гистоморфометрической верификации костных изменений, хотя, по мнению P. Urena [27], одномоментное определение и анализ плазменной концентрации ПТГ и активности ЩФ увеличивают вероятность правильной трактовки типа ренальной

остеопатии. Очень вероятно, что со временем у больных, имеющих на момент обследования признаки нормального костного метаболизма или смешанную форму ренальной остеопатии (44,2% больных), разовьется АКБ. В целом же, несмотря на малое количество пациентов с проявлениями АКБ, прослеживаются те же закономерности в ее развитии, о которых сообщают многие авторы: все пациенты длительно принимали синтетические аналоги D-гормона и половина из них страдали сахарным диабетом [1, 5].

Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с вторичным ГПТ и имеющих оптимальную плазменную концентрацию ПТГ были идентичны. В большинстве случаев и у тех и у других определялась гипокальциемия по сравнению со здоровыми донорами; гиперкальциемия обнаруживалась лишь у половины пациентов с проявлениями тяжелого вторичного ГПТ (ПТГ > 1200 пг/л). Напротив, все больные с АКБ имели высокое содержание кальция в крови, на что указывают и другие авторы [5, 27]. Обращает внимание стойкая гиперфосфатемия у подавляющего большинства больных, что отражает имеющиеся трудности в достижении удовлетворительного контроля за балансом неорганического фосфора как при проведении ГД, так и при проведении ПАПД [20].

Течение ренальной остеопатии независимо от ее варианта у больных ХПН на ПАПД ассоциируется с высоким риском развития остеопенического синдрома. Дефицит костной массы развивается с одинаковой скоростью в костях с кортикальным и с трабекулярным типом строения, хотя прослеживается четкая тенденция к более частому обнаружению дефицита костной массы в кортикальной кости (дистальный отдел предплечья и проксимальный отдел бедренной кости). Аналогичная закономерность определяется и в отношении тяжести остеопении: более выраженное снижение МПКТ наблюдается в кортикальной кости, нежели в трабекулярной. Таким образом, остеоденситометрия периферического и осевого скелета в равной степени может быть использована для диагностики и оценки эффективности коррекции остеопенического синдрома у больных ХПН, находящихся на лечении ПАПД.

В литературе широко обсуждаются различные, как присущие общей популяции, так и характерные только для диализных боль-

ных, факторы риска нарушения минерализации скелета [6, 14, 22]. Главной причиной, приводящей к формированию дефицита минеральной костной массы в периферическом и осевом скелете у больных терминальной ХПН, признан вторичный ГПТ, развивающийся в ответ на снижение или полное подавление синтеза кальцитриола в почках [2, 17, 23–25]. Результаты данного и ранее проведенного исследований [3] подтверждают точку зрения о непосредственном участии вторичного ГПТ в потере МПКТ у больных ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД. В то же время у 3 из 9 больных с клинико-лабораторно-рентгенологическими проявлениями тяжелого вторичного ГПТ, явившимися показанием к выполнению субтотальной паратиреоидэктомии, уменьшение МПКТ

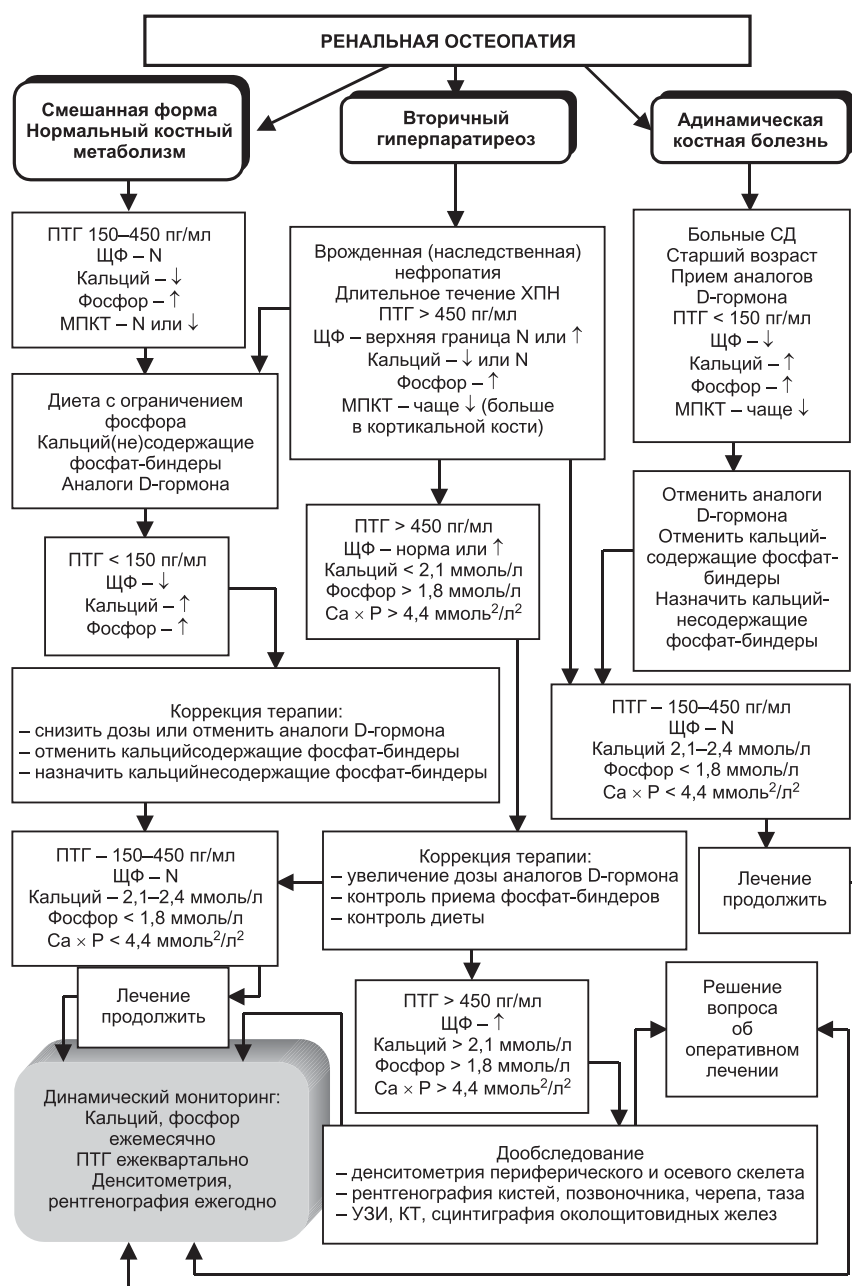


Рис. 2. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при ренальной остеопатии у больных ХПН, получающих лечение ПАПД

в периферическом и осевом скелете отсутствовало. С другой стороны, помимо вторичного ГПТ на развитие дефицита костной массы и склонность к костным переломам при терминальной ХПН оказывают влияние и другие, свойственные этой категории больных, факторы: белково-энергетическая недостаточность, присоединение хронического вирусного гепатита, анемия и др. [5, 6, 15].

Существуют различные, зачастую прямо противоположные данные о влиянии длительности диализной терапии на МПКТ [6, 21, 22]. Результаты нашего исследования не выявили зависимости величины минеральной костной массы от длительности проведения ПАПД, возможно из-за небольшой его продолжительности у большинства наблюдаемых больных.

Представленные результаты в принципе соответствуют данным литературы о наличии связи между снижением МПКТ и перенесенными костными переломами [6, 8, 18, 26]. У пациентов с вторичным ГПТ, имеющих наибольшую частоту и тяжесть дефицита минеральной костной массы, частота костных переломов оказалась достоверно выше, чем у больных со смешанной формой ренальной остеопатии или АКБ.

Важным моментом в диагностике ренальной остеопатии у больных ХПН, получающих лечение ПАПД, и главным образом вторичного гиперпаратиреоза является выявление рентгенологических изменений в костях. Такие рентгенологические изменения, как выраженная субпериостальная резорбция и остеолитические бугристые, свидетельствуют о тяжелом течении вторичного гиперпаратиреоза и необходимости выполнения паратиреоидэктомии.

Таким образом, проведение у больных ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, комплексного анализа клинических данных, показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, а также результатов остеоденситометрии периферического и осевого скелета и рентгенографии костей позволяет диагностировать вариант течения ренальной остеопатии и определить оптимальную схему его коррекции (рис. 2).

Выводы

1. Нарушение кальций-фосфорного обмена у больных ХПН, получающих лечение ПАПД, сопровождается развитием ренальной остеопатии с преобладанием вторичного гиперпаратиреоза – 51,9%.

2. Течение ренальной остеопатии независимо от варианта ассоциируется с высокой частотой остеопенического синдрома в периферическом и осевом скелете, главным фактором развития которого является вторичный гиперпаратиреоз.

3. Больные ХПН на ПАПД с гиперфункцией паращитовидных желез характеризуются высокой частотой и тяжестью остеопенического синдрома преимущественно в костях с кортикальным типом строения и склонностью к костным переломам.

4. Комплексный анализ клинико-лабораторно-рентгенологической симптоматики является необходимым этапом в диагностике и выборе схемы коррекции варианта ренальной остеопатии.

Литература

1. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В. и соавт. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. *Остеопороз и остеопатии* 2004; 1: 6–10.
2. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра. *Нефрология* и диализ 2006; 2: 147–151.
3. Ветчинникова О.Н., Губкина В.А., Мылов Н.М., Древаль А.В. Состояние костной ткани у больных терминальной почечной недостаточностью на перитонеальном диализе. *Остеопороз и остеопатии* 2003; 3: 10–13.
4. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Мылов Н.М. и соавт. Сравнительная информативность денситометрии осевого и периферического скелета и рентгенографии в диагностике постменопаузального остеопороза. *Остеопороз и остеопатии* 1999; 1: 25–28.
5. Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлов Е.А. и соавт. Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы). *Нефрология* и диализ 2004; 2: 164–169.
6. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М., Балаилов А.Т. Факторы риска развития остеопении и остеопороза у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2003; 7 (4): 34–39.
7. Хорн Б., Дрюке Т. Взаимосвязь паращитовидных желез и костной ткани в условиях уремии: новое понимание старой проблемы. В кн.: *Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности*. Сб. материалов международного нефрологического симпозиума. М., 1998: 32–37.
8. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki S. et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (2): 287–293.
9. Billa V., Zhong A., Bargman J. et al. High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients a review of 176 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 315–321.
10. Camata-Andia J.B. Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 15): 15–17.
11. Chertow G.M., Lowrie E.G., Lew N.L. et al. Mineral metabolism and mortality in dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 11 (special issue): 560A. Abstract A2958.
12. Couetten M.M., D'Haese P.C., Deng J.T. et al. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144–2150.
13. Druke T.B., Salusky I. The spectrum of renal osteodystrophy. Oxford University Press 2001: 69–126, 185–280.
14. Frost H.M. Эволюция взглядов на остеопороз (Обзор за 1998 г.). *Остеопороз и остеопатии* 2000; 1: 2–8.
15. Gal-Moscovici A., Popovtzer M.M. Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (4): 620–624.
16. Goodman W.G. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59: 1187–1201.
17. Haas M., Leko-Mobr Z., Roschger P. et al. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (3): 580–586.
18. Kaji H., Suzuki M., Yano S. et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22 (4): 325–331.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: Suppl. 3.
20. Noordzij M., Korevaar J.C., Boeschoten E.W. et al. Hyperphosphatemia and related mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2676–2677.
21. Nowak Z., Tlustochowicz W., Wankowicz Z. Bone mineral density in patients with irreversible renal failure treated with peritoneal dialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106 (5): 1035–1040.

22. Owda A, Elbwairis H, Narra S et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren Fail* 2003; 25: 595–602.

23. Pecovnik Balon B, Hojs R, Zavrtnik A, Kos M. Bone mineral density in patients beginning hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2002; 22 (1): 14–17.

24. Silver J, Kilav R, Naveb-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol* 2002; 283: 367–376.

25. Slatopolsky E, Gonzalez E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif* 2003; 21: 318–326.

26. Taal M.W, Roe S, Masud T. et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116–1120.

27. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A. et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325–2331.

Скрининг мутаций в гене подоцина (*NPHS2*) у детей со спорадическим стероид-резистентным нефротическим синдромом

Л.С. Приходина¹, Н.В. Полтавец², Н.М. Галеева², Е.В. Заклязьминская², А.В. Поляков², В.В. Длин¹, М.С. Игнатова¹

¹ ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»,

² ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН», г. Москва

Screening for podocin gene (*NPHS2*) mutations in children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome

L.S. Prikhodina, N.V. Poltavets, N.M. Galeeva, E.V. Zaklyazminskaya, A.V. Polykov, V.V. Dlin, M.S. Ignatova

Ключевые слова: дети, стероид-резистентный нефротический синдром, ген подоцина, мутации.

В представленной статье приводятся результаты поиска мутаций в гене подоцина (*NPHS2*) у 50 детей со спорадическим стероид-резистентным нефротическим синдромом из различных регионов России и 50 детей группы контроля (популяционная выборка). Впервые выявлена ранее не описанная гетерозиготная нонсенс-мутация с.259 G>T (*p.87Glu>X*) в экзоне 1 *NPHS2* гена у одного ребенка со стероид-резистентным нефротическим синдромом и фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Установлена единственная, ранее не описанная, нуклеотидная замена A>G в интроне 7 (с.872+7A>G) гена *NPHS2* у трех пациентов со СРНС и 5 детей контрольной группы (6 и 10% соответственно, *p* > 0,05). Полученные результаты исследования свидетельствуют о низкой частоте мутаций в гене *NPHS2* у детей со спорадическим СРНС. Данный факт свидетельствует в пользу генетической гетерогенности СРНС у российских детей.

This article presents the results of identification of mutations in the podocin gene (*NPHS2*) in 50 Russian children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) and in the control group of 50 healthy children. One novel heterozygous nonsense mutation of c.259 G>T (*p.87Glu>X*) was identified in the exon 1 of the *NPHS2* gene in a SRNS child with FSGS. We also found one kind of single nucleotide polymorphism c.872+7A>G in the intron 7 of the *NPHS2* gene in 3/50 SRNS patients and in 5/50 children in control (6% and 10%, respectively, *p* > 0.05). Our results indicate that mutation-detected rate in the *NPHS2* gene in Russian children with sporadic SRNS was low. Preliminary data suggest that there is a genetic heterogeneity of SRNS in Russian children.

Спорадический нефротический синдром (НС) встречается среди детей в Европе с частотой 2:100 000 [8, 20, 22]. Стероид-резистентный НС (СРНС) наблюдается у 10–20% детей с НС и характеризуется прогрессирующим течением с формированием хронической

почечной недостаточности (ХПН) более чем у 50% пациентов [3, 7, 17].

Исследования в области молекулярной генетики показали генетическую гетерогенность СРНС, обусловленную рядом мутаций в различных генах, кодирую-

Адрес для переписки: г. Москва, 125412, ул. Талдомская, д. 2. ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава». Приходина Л.С.

Телефон: (495) 483-36-53

E-mail: prikhodina@aport2000.ru