

ID: 2012-10-213-A-1710

Оригинальная статья

Осипова Л.А., Шелехова Т.В., Богословская С.И., Леванов А.Н., Лучинина Е.В.

Фармакотерапия остеопенического синдрома у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: остеопенический синдром, дети

Остеопороз – проблема, с которой сталкиваются в настоящее время врачи практически всех специальностей. Первичной защитой от остеопороза является создание пиковой костной массы, максимально возможной в пределах генетического потенциала индивидуума, что происходит в детском и подростковом возрастах. Однако эпидемиологическое исследование практически здоровых детей 5-16 лет, выполненное в нашей стране, выявило снижение минеральной плотности костной ткани у каждого третьего подростка. Риск остеопении многократно повышается на фоне хронических соматических заболеваний, в том числе болезней почек. Наиболее известны механизмы влияния на костный метаболизм хронической почечной недостаточности, иммуносупрессивной терапии, наследственных тубулопатий. Вместе с тем, по литературным данным остеопения развивается у больных при первично интерстициальной патологии почек в доазотемическую стадию.

Мы провели исследование, целью которого являлась оптимизация фармакотерапии остеопенического синдрома у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией путем использования лекарственных средств различного механизма действия, проведение фармакоэкономического анализа назначенной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту встречаемости остеопении у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией, изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в зависимости от возраста, индекса массы тела, длительности заболевания, наличия нефросклероза, артериальной гипертензии.
2. Изучить активность костного ремоделирования у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией путем исследования маркеров костной резорбции и костеобразования, определения уровней интерлейкина-6, интерлейкина-4, остеопротегерина.
3. Установить клиническую эффективность и безопасность применения препаратов различного механизма действия, влияющих на костный метаболизм, у детей с остеопенией.
4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности антирезорбтивной терапии.
5. Выполнить фармакоэкономический анализ выбранных схем лечения.

Для решения поставленных задач были обследованы 259 детей обоего пола в возрасте от 5 до 18 лет: 121 ребенок с хроническим пиелонефритом, 108 детей с дисметаболической нефропатией, 30 детей группы контроля.

Перед включением в работу родителей пациентов предлагалось ознакомиться с информацией о целях проводимого исследования, положительных и возможных нежелательных эффектах используемых препаратов.

Всем больным проводилось комплексное клиничко-лабораторное, по показаниям – рентгено-урологическое, радиоизотопное обследования, мониторинг АД при артериальной гипертензии.

Костный метаболизм оценивался по активности маркеров костеобразования и костной резорбции, МПКТ – ультразвуковой денситометрией. Исследование безопасно, не инвазивно и не связано с радиационным облучением. Применяли педиатрическую программу. Определялись показатели ИЛ-6, ИЛ-4, ОПГ, ПТГ.

Фармако-экономическая оценка затрат на лечение осуществлялась методом «затраты-эффективность».

Пациенты с патологией почек и остеопенией методом случайной выборки были распределены в 6 групп в зависимости от схемы лечения остеопении. Терапия проводилась в интермиттирующем режиме в течение года лекарственными средствами с различным механизмом действия. Использованы: этидроновая кислота, единственный бисфосфонат, официально разрешенный для применения у детей, обладает антирезорбтивным и мембраностабилизирующим свойствами; активный метаболит витамина D- альфакальцидол, не требует гидроксилирования в почках, в каждую схему лечения включен препарат кальция. Оценка лабораторных данных, МПКТ проводилась исходно, через 6 и 12 месяцев, кальциемия, кальциурия дополнительно определялись через 1 месяц и по показаниям.

Анализ показателей МПКТ свидетельствовал об отрицательном влиянии интерстициальной патологии почек на костное ремоделирование. Остеопения выявлена у 77,7% детей с пиелонефритом, 45,4% детей с вторичной оксалатно-кальциевой кристаллурией, а также у 33,3 % детей с отсутствием хронических соматических заболеваний, что подтверждалось данными комплексного обследования.

На фоне хронического пиелонефрита показатели МПКТ достоверно отличались от данных здоровых детей и пациентов с дисметаболической нефропатией. При этом выявлена зависимость МПКТ от длительности заболевания, наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса, нефросклероза, артериальной гипертензии.

Установлено отрицательное влияние хронического воспаления на костный метаболизм. У детей с хроническим пиелонефритом увеличение ИЛ-6 и ИЛ-4 сыворотки крови сохранялось на фоне клинической ремиссии заболевания, при остеопении эти показатели нарастали. Уровень клеточного регулятора резорбции остеопротегерина также выше у детей с хроническим пиелонефритом, что свидетельствует о его участии в процессах воспаления. При остеопении остеопротегерин достоверно больше по сравнению с данными пациентов с нормальной МПК, в том числе, у соматически здоровых детей.

В то же время, косвенные маркеры костеобразования (ЩФ, Ca²⁺ крови) ниже показателей детей с отсутствием хронических заболеваний и остеопенией, что может быть свидетельством подавления нормальных процессов ремоделирования кости на фоне хронического воспалительного процесса.

У детей с хроническим пиелонефритом отмечено повышение активности костного ремоделирования как за счет активизации костной резорбции, так и за счет костеобразования. Показатели МПКТ коррелировали с ТРКФ крови, кальциемией, уровнем ПТГ.

Остеопенический синдром выявлен у 49 пациентов с вторичной оксалатно-кальцевой кристаллурией. Отклонение МПКТ, КФ, ЩФ, фосфора крови и мочи сопоставимы с данными детей без хронических заболеваний с остеопенией. На фоне дисметаболической нефропатии достоверно выше кальциурия и ниже кальциемия.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-4 у детей с дисметаболической нефропатией остались в пределах нормы выбранной методики, однако больше показателей детей из группы контроля; не было изменений ИЛ-6 и ИЛ-4 на фоне остеопении. Остеопротегерин выше у пациентов с дисметаболической нефропатией и остеопенией

В каждой группе пациентов с патологией почек и выявленной остеопенией проводилось лечение препаратами с различным механизмом действия, влияющими на костный метаболизм. Изучение показателей МПКТ у пациентов с хроническим пиелонефритом показало эффективность всех использованных схем терапии.

Основная динамика показателей костного метаболизма на фоне терапии препаратом кальция и альфакальцидолом произошла через 6 месяцев от начала лечения: увеличение МПКТ, снижение уровней кислой и щелочной фосфатазы крови, ОП и Ca/Cr мочи, повышение суточной экскреции кальция.

При использовании трехкомпонентной схемы терапии через полгода возрастные показатели МПКТ достигли нормы на фоне снижения активности костной резорбции, повышения суточной кальциурии, уменьшения ЩФ. Только у этой группы пациентов с хроническим пиелонефритом через 12 месяцев нормализовалась кальциемия.

У пациентов, исходно не имевших остеопении и не получавших антиостеопоротического лечения, МПКТ через 12 месяцев снизилась на 0,2 ст.ед, выросли показатели костной резорбции.

Лечение препаратами, воздействующими на костный метаболизм, проводилось также у пациентов с вторичной оксалатно-кальцевой кристаллурией и остеопенией. Наиболее быстрый ответ на проводимое лечение в виде нормализации процессов костного ремоделирования, повышения МПКТ получен при использовании схем терапии, включающих бисфосфонат.

У детей, получавших этидроновую кислоту и препарат кальция, прирост МПКТ на 0,8 SD отмечен через 6 месяцев и на 0,95 SD через 12 месяцев. Положительным моментом данного вида терапии явилось уменьшение оксалурии, так как лечение ксидифоном является также патогенетической терапией основного заболевания.

При терапии альфакальцидолом и кальцием экскреция оксалатов без достоверной динамики, прирост МПКТ за 12 месяцев 0,5 ст. ед..

Суммируя полученные данные, можно сказать, что назначение терапии остеопении на фоне патологии почек требует дифференцированного подхода. Обменные нарушения, сопровождающиеся кристаллурией и остеопенией необходимо корректировать мембраностабилизирующими средствами.

В нашем исследовании к данным препаратам относится ксидифон. Анализ динамики МПКТ показал, что для лечения остеопении на фоне вторичной оксалатно-кальцевой нефропатии наиболее эффективными были схемы, включающие бисфосфонат.

Изменения костного метаболизма на фоне хронического воспаления у детей с пиелонефритом могут потребовать комплексного лечения.

Наибольшая клиническая эффективность трехкомпонентной схемы терапии связана с влиянием на различные звенья патогенеза остеопении: ингибированием резорбции кости под воздействием бисфосфоната, включением в состав минерального компонента кости кальция, разносторонней ролью активного метаболита витамина D.

Фармакоэкономический анализ учитывал расходы на лечение остеопении.

Сравнение проведено по итоговому результату по истечении 1 года, критерием явилась динамика прироста МПКТ. Учитывался первый уровень затрат.

При лечении остеопении на фоне хронического пиелонефрита и дисметаболической нефропатии схема, включающая ксидифон, кальция сандоз и альфакальцидол была наиболее эффективна. Использование ксидифона и кальция сандоз имело наилучший коэффициент «затраты-эффективность».

Таким образом, распространенность остеопении у детей с хроническим пиелонефритом и обменной нефропатией превышает данный показатель у детей с отсутствием хронической соматической патологии. Наиболее существенными факторами, способствующими развитию остеопенического синдрома на фоне хронического пиелонефрита, являются длительность заболевания, нарушение функции почек, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, нефросклероза, артериальной гипертензии. Хронический воспалительный процесс на фоне пиелонефрита сопровождается повышением уровней про- и противовоспалительных цитокинов, что способствует нарушению баланса процессов костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции. Остеопения у детей с дисметаболической нефропатией сопровождается увеличением экскреции кальция.

Наиболее эффективно для коррекции остеопении у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией использование в терапии трех препаратов с различным механизмом действия. Фармакоэкономический анализ показал преимущество использования бисфосфоната и препарата кальция.