

Л.Р. Хатмуллина, А.В. Дмитриев,
Г.М. Абдуллина, Л.М. Рамазанова, Ф.Х. Камилов
**ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ
И ФОСФАТНО–КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ДИАЛИЗЕ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПЕРОРАЛЬНЫМ ИБАНДРОНАТОМ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ
СООБЩЕНИЕ)**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный
медицинский университет Росздрава», г. Уфа;
Центр амбулаторного диализа Республиканского
кардиологического центра, г. Уфа*

Обследовано 25 больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. Все больные получали препараты кальция и активных форм витамина Д, симптоматическое лечение, пациенты основной группы получали дополнительно по 150 мг «Бонвива» ежемесячно в течение 6 месяцев. Исследование кальций–фосфатного баланса и минеральной плотности костей различных отделов скелета выявило положительный терапевтический эффект препарата – увеличение минеральной плотности кости на 2,03–4,13%.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, ибандронат, минеральная плотность костной ткани.

L.R. Hatmullina, A.V. Dmitriev, G.M. Abdullina, L.M. Ramazanova, F.Kh. Kamilov
**EFFECT OF IBANDRONATUM ON THE CALCIUM–PHOSPHATE
METABOLISM AND MINERAL DENSITY OF THE BONE TISSUE
OF PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS**

The study included 25 patients with chronic renal failure undergoing program hemodialysis. All patients took calcium and vitamin – D contained medians medicines. In addition, patients of the base group took «Bonviva» (at 150 mg a month during 6 months). The positive therapeutic efficiency of ibandronatum on the mineral density of the bone tissue (up to 2-4% increase of the mineral density) and calcium – phosphate metabolism was detected.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, ibandronatum, mineral density of the bone tissue.

Метаболические заболевания костной ткани являются обычным осложнением терминальной стадии хронической болезни почек и проявляются снижением минеральной плотности кости (МПК). Потери МПК и переломы приводят к инвалидизации больных, снижению выживаемости [1, 2, 7]. Регуляция минерального обмена и снижение потерь МПК у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на гемодиализе представляют непростую задачу. В клинической практике с этой целью используются препараты кальция и активных форм витамина Д [1]. Имеются единичные сообщения об эффективности комплексного лечения с применением миакальцика [3] и ибандроната [5, 6]. Показано, что у пациентов с ХПН количество выводимого из сыворотки ибандроната при внутривенном введении равно количеству препарата, связывающегося с костной тканью.

Целью данной работы явилось определение эффективности лечения ибандронатом (бонвива) при ежемесячном применении в дозе 150 мг на МПК и состоянии кальций–фосфатного баланса у больных ХПН, находящихся на диализном лечении.

Материал и методы

Проведено обследование 25 больных ХПН, в том числе 9 мужчин и 16 женщин, получающих диализную терапию. Средний возраст пациентов составлял 44,8±2,49 года, сроки лечения гемодиализом в среднем 108±21,6 недели. Пациенты с хроническим гломерулонефритом составили 44,0%, у 24,0% причиной развития ХПН был и поликистоз и ретенционные кисты с вторичным пиелонефритом, у 20,0% - сахарный диабет, у 8,0% - мочекаменная болезнь с вторичным пиелонефритом и у 4% - хронический пиелонефрит.

Пациенты получали программный бикарбонатный гемодиализ 3 раза в неделю по 4 часа на аппаратах «искусственная почка» F 4008 S «Fresenius» (Германия) с полисульфовыми диализаторами F6 и F6 HPS в стандартных условиях.

Больным в динамике определяли содержание в сыворотке крови ионов Ca^{2+} , фосфатов, активность щелочной фосфатазы. МПК на дистальных отделах скелета proximal phalanx III, midshaft tibia, distal radialis изучали на приборе «Omnisense 7000S» (Израиль) с применением общеевропейской программы. Числовым выражением МПК являлись Т- критерий или количество стандартных отклонений (SD). Колебания Т- критерия в размахе 1,0 SD соответствовали норме.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и давности диализной терапии: группа сравнения – 15 человек и основная группа – 10 пациентов. Все обследуемые получали этальфу (активная форма витамина Д3) по 0,25 мкг 2 раза в день и карбонат кальция по 4 г в сутки. Больные основной группы после проведения очередного сеанса диализа получали бонвива per os в дозе 150 мг один раз в месяц в течение 6 месяцев. У всех пациентов было получено письменное согласие на основе информации об исследовании в целом.

Математическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6,0 Stat soft, сравнение групп и результатов лечения (до и после) осуществляли с использованием t критерия Стьюдента.

Таблица

Показатели кальция – фосфатного обмена и минеральной плотности кости

Показатели	Группы пациентов				P1-2	P1-3	P2-4	P3-4
	Сравнения, n=15		Основная, n=10					
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
	1	2	3	4				
Возраст, годы	45,7±2,44	46,5±2,48	43,8±3,23	44,6±3,20	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Продолжительность диализной терапии, недели	100±19,1	143±19,1	113±26,2	159±25,3	>0,1	>0,5	>0,5	>0,2
«Сухая» масса	66,5±4,57	67,4±3,05	66,8±3,94	66,0±2,18	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Т-индекс SD: фаланги 3-го пальца	-2,85±0,24	-2,87±0,25	-2,90±0,22	-2,78±0,58	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Лучевой кости	-2,50±0,30	-2,57±0,28	-2,93±0,26	-2,87±0,34	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Большеберцовой кости	-2,33±0,36	-2,40±0,38	-2,91±0,27	-2,84±0,35	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Ca ²⁺ , моль/л	0,95±0,020	1,02±0,022	0,94±0,018	1,03±0,019	>0,5	>0,1	>0,5	<0,05
PO ₄ , моль/л	2,31±0,14	2,51±0,17	2,38±0,22	2,28±0,14	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Общая щелочная фосфатаза, ед/л	74,8±6,99	123,7±6,84	80,9±6,91	111,2±7,02	<0,001	>0,5	>0,1	>0,05

Результаты и обсуждение

Результаты исследования МПК и биохимических показателей представлены в таблице. Основная группа и группа сравнения обследованных пациентов существенно не отличались по возрасту, продолжительности диализного лечения до начала наблюдения и после завершения комплексного лечения, по «сухой» массе и другим параметрам, определяемым при проведении диализа, – концентрации в плазме крови Na^+ , K^+ , общего белка, альбумина, общего билирубина, общего холестерина, креатинина, мочевины.

До начала исследования обе группы больных не различались по всем исследуемым показателям метаболизма костной ткани. Практически у всех обследуемых выявлялись остеопения (Т- критерий SD составляет от – 1,0 до – 2,5) или остеопороз (Т- критерий SD ниже – 2,5), сни-

женный уровень ионизированного кальция и повышение содержания фосфатов.

При стандартном лечении у больных группы сравнения через 7 месяцев наблюдения большинство исследуемых показателей состояния костной ткани практически не претерпели статистически значимых изменений. Однако обращает внимание снижение МПК по показателям Т- критерия во всех изучаемых отделах скелета. Минеральная плотность большеберцовой кости за время наблюдения (7 месяцев) снизилась в среднем на 3,00%, лучевой кости – на 2,80%, фаланги III пальца кисти – на 0,70%. При этом у пациентов группы сравнения выявилось также повышение активности общей щелочной фосфатазы ($P < 0,001$).

Включение бонвива в комплексную терапию диализных больных привело к улучшению показателей Т- критерия по

СД. Терапия ибандронатом, принимаемым больными перорально с интервалом в один месяц, не только не предотвращала снижение МПК, а даже способствовала ее увеличению. Так, у пациентов основной группы минеральная плотность большеберцовой кости в среднем повысилась на 2,41%, лучевой кости – на 2,05%, дистальной фаланги III пальца руки – на 4,13%, статистически значимо снизилось содержание ионизированного кальция и не наблюдалось столь значительной, как у лиц группы сравнения, активации щелочной фосфатазы.

Ибандронат (бонвива) – азотсодержащий бифосфонат, который может приниматься с длительными интервалами [4, 8]. Эффективность препарата продемонстрирована при профилактике переломов позвонков при пероральном введении с интервалами между приемами свыше 2 месяцев, препарат одобрен для лечения постменопаузального остеопороза [8, 9]. Двухлетнее рандомизированное, двойное, слепое, параллельно-групповое исследование (MOBILE) у 1277 пациенток постменопаузального возраста с ежедневным приемом *per os* ибандроната в дозе 2,5 мг и ежемесячным пероральным приемом лекарства в дозах 100 и 150 мг показали сопоставимость результатов эффективности бонвива. Однако среднее повышение МПК в поясничных позвонках (L 2-4), которое составило 5,3 - 6,4% у значительного числа женщин (70,5 – 93,5%), при ежемесячном приеме препарата было значительно выше, чем при его ежедневном режиме использования. Аналогичная динамика повышения МПК была установлена и в проксимальном отделе бедра и вертеле. Ежемесячный режим использования бонвива сопровождался выраженным падением уровня sCTX (С–

концевых телопептидов), биохимического маркера костной резорбции, наблюдавшимся спустя 3 месяца от начала терапии во всех группах [10]. Необходимо отметить, что наиболее выраженное снижение интенсивности резорбции кости происходило в первые полгода терапии. Возможно, с этой особенностью действия бонвива связан достаточно высокий уровень повышения у наших пациентов МПК при применении препарата в течение относительно короткого периода времени – 6 месяцев.

Немаловажно и то, что у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови была в 2-3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек (общий клиренс 130 мл/мин) [5]. Увеличение системной концентрации не влияло на переносимость препарата, а связывание препарата с костной тканью становилось более выраженным, вследствие чего необходимый уровень эффективности достигается меньшими дозами. Так, при внутривенном введении 2 мг бонвива каждые 4 недели больным, находящимся на гемодиализе, доля ибандроновой кислоты, связывающейся с костью, составила 98-98,4% [6].

Таким образом, применение бонвива в дозе 150 мг (одна таблетка) ежемесячно с учетом индивидуального состояния больного с ХПН, находящегося на программном гемодиализе в течение 6 месяцев, привело к увеличению минеральной плотности костной ткани различных отделов скелета на 2,05 – 4,13%, способствовало повышению уровня ионизированного кальция, снижению активности общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови в междудиализном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дельмез Д.А., Кайе М. Заболевания костной ткани: Руководство по диализу.: Пер. с англ. – М.: Центр диализа, Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. –585 с.
2. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен // Нефрология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. –62 с.
3. Камилов Ф.Х., Хатмуллина Л.Р., Рамазанова Л.М., Дмитриев А.В. Влияние миалкальцика на фосфатно-кальциевый обмен и минеральную плотность костной ткани у

- больных хронической почечной недостаточностью, получающих диализную терапию // Мед. вестник Башкортостана. – 2008. – Т.3, № 2 (приложение). – С. 28-30.
4. Bauss F., Russell G.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // Osteoporos Int. – 2004. – vol.15. – p. 423.
 5. Bergner R., Dill K., Boerner D. [et al.] Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – vol. 17. – p. 128.
 6. Bergner R., Henrich D., Hoffmann M. [et al.] High Bone – Binding Capacity of ibandronate in Haemodialysis Patients // Int. J. Clin. Pharm. Res. – 2005. – t. 25, vol.3. – p. 123.
 7. Block G.A., Hubbert – Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium – phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – vol. 31, № 4. – p. 607.
 8. Chesnul C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R. [et al.] Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone. Miner. Res. – 2004. – vol. 19. – p. 1241.
 9. Miller P.D., Mc Clung M.R., Macovei L., Stakkestad J.A. [et al.] Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1 – year results from the MOBILE STUDY // J. Bone. Miner. Res. – 2005. – vol. 20. – p. 1315.
 10. Reginster J.-J., Adami S., Lakatos P., Greenwald M. [et al.] Эффективность и переносимость ежемесячного перорального приема ибандроната при постменопаузальном остеопорозе: 2 – летние результаты исследования MOBILE (репринт) // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – vol. 65. – p. 654.

УДК 616.61-002.151-07-08-039.11

© Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина, А.М. Шамсиева,
А.Н. Бурганова, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев, Г.Р. Сыртланова, 2008

Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина, А.М. Шамсиева,
А.Н. Бурганова, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев, Г.Р. Сыртланова
**ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ:
ВОПРОСЫ РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**
*ГОУ ВПО «Башкирский государственный
медицинский университет Росздрава», г.Уфа*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острое вирусное заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганным поражением и развитием опасных для жизни осложнений: инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), острой почечной недостаточностью (ОПН), ДВС-синдромом. Отсутствие на сегодня эффективных специфических средств лечения и профилактики определяет крайнюю важность рассмотрения вопросов ранней клинической диагностики для своевременной госпитализации и назначения на догоспитальном этапе противовирусных препаратов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ранняя клиническая диагностика, противовирусное лечение

D.Kh.Khunafina, A.T.Galieva, L.R.Shaikhullina, A.M.Shamsieva,
A.N.Burganova, T.A.Khabelova, O.E. Kutuyev, G.R.Syrtlanova
**HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: PROBLEMS
OF EARLY CLINICAL DIAGNOSTICS AND PRE-CLINICAL THERAPY**

Hemorrhagic fever with renal syndrome is an acute viral disease characterized by systemic affection of minute vessels with the formation of immune complex vasculitis with multiple organ involvement and dangerous complications: infectious toxic shock syndrome (ITS), acute renal insufficiency (ARI), DIC-syndrome. Nowadays the lack of effective specific methods of treatment and prevention evaluates the problems of early clinical diagnostics for the prompt hospitalization and administration of antiviral therapy at the pre-admission stage.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, early clinical diagnostics, antiviral therapy.