

## ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПЕНИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

**Л.А. Осипова** – ГУЗ «СОДКБ», врач-нефролог, клинический фармаколог; **Т.В. Шелехова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующая кафедрой профпатологии и гематологии, доктор медицинских наук; **С.И. Богословская** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н.Е. Никифорова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующая КДО клиники профпатологии и гематологии.

## OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPENIA IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

**L.A. Osipova** – Saratov Regional Children Hospital, Nephrologist, Clinical Pharmacologist; **T.V. Shelehova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Profpathology and Haematology, Doctor of Medical Science; **S.I. Bogoslovskaya** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **N.E. Nikiforova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Clinic of Profpathology and Haematology.

Дата поступления — 28.01.10 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

**Л.А. Осипова, Т.В. Шелехова, С.И. Богословская, Н.Е. Никифорова.** Оптимизация фармакотерапии остеопении у детей с хроническим пиелонефритом. Саратовский научно-медицинский журнал, год, том 6, № 1, с. 43–45.

Целью работы было определение частоты развития остеопении у детей с хроническим пиелонефритом и оптимизация фармакологической коррекции выявленных нарушений. В исследование включен 121 ребенок с хроническим пиелонефритом с нормальной фильтрационной способностью почек. Проводилось изучение минеральной плотности костной ткани, биохимических параметров костного ремоделирования, цитокинового профиля. В терапии остеопении использованы 3 варианта различных схем лечения. Период наблюдения – 12 месяцев. Определены клинические предикторы развития остеопении на фоне хронического пиелонефрита. Установлено повышение биохимических маркеров костной резорбции, ИЛ-6, ИЛ-4, ОПГ у детей с хроническим пиелонефритом, показатели увеличиваются на фоне остеопении. Наиболее эффективна схема использования в лечении остеопении 3 препаратов различного механизма действия.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, остеопения, цитокины.

**L.A. Osipova, S.I. Bogoslovskaya, T.V. Shelehova, N.E. Nikiforova.** Optimization of pharmacotherapy of osteopenia in children with chronic pyelonephritis. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 200, vol. 6, № 1, p. 43–45.

The purpose of present research was definition of frequency of osteopenia development in children with chronic pyelonephritis and optimization of pharmacological correction of revealed disorders. 121 children with chronic pyelonephritis and normal glomerular filtration rate were included in the investigation. Mineral density of bone tissue, biochemical parameters of bone remodeling, cytokine profiles were examined. 3 variants of therapy were used. Control period lasted 12 months. Clinical predictors of osteopenia were indicated. The increased biochemical parameters of bone resorption, IL-6, IL-4, OPG were revealed in children with chronic pyelonephritis, the indices were higher in case of osteopenia. The article concluded that the most effective treatment scheme included the use of 3 medicines with different effects.

**Key words:** chronic pyelonephritis, osteopenia, cytokines.

**Введение.** Факторы, вызывающие нарушение костного ремоделирования у детей, приводят к снижению пика накопления костной массы и развитию остеопороза в молодом и зрелом возрасте [1]. За последние годы активизировались исследования проблем остеопенического синдрома нефрогенного генеза [2, 3]. Хроническое воспаление интерстициальной ткани почек ассоциируется с дисбалансом маркеров системы иммунитета [4]. В свою очередь, костный обмен на современном этапе оценивается на уровне взаимодействия множества цитокинов и факторов роста [5, 6]. Однако исследования у детей в данной области немногочисленны, нет оценки механизмов развития остеопенического синдрома у больных с первично интерстициальной патологией почек с сохраненной фильтрационной способностью.

**Целью** работы было оценить состояние костного ремоделирования у детей с хроническим пиелонеф-

ритом, определить эффективность использования различных схем антиостеопоретической терапии в случаях выявленной остеопении.

**Методы.** Дети с хроническим пиелонефритом с сохраненной фильтрационной способностью почек (121 ребенок в возрасте от 5 до 17 лет, 52 мальчика, 69 девочек) обследованы в период ремиссии заболевания, что подтверждалось стандартным клинико-лабораторным обследованием. Период наблюдения 12 месяцев, контрольные точки исходно, через 6 и 12 месяцев. Группу сравнения составили 30 детей (14 девочек и 16 мальчиков), не имеющие хронической соматической патологии. Уровень костного метаболизма оценен по активности маркеров костеобразования и костной резорбции крови (общая щелочная фосфатаза, тартратрезистентная кислая фосфатаза, ионизированный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон) и мочи (суточные экскреции кальция, фосфора, оксипролина, молярное соотношение кальция к креатинину в утренней порции мочи). Определение паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови проводилось на анализаторе «Immulait 2000» фирмы

**Ответственный автор** – Осипова Людмила Александровна врач-нефролог, клинический фармаколог, ГУЗ «СОДКБ», 410028, Саратов, ул. Вольская, д.6, тел. моб. 89033295586, E-mail: lyi8888@yandex.ru.

DRC (США) методом иммунохемилюминисценции. На иммуноферментном анализаторе «СТАТ 303+» (стриповый), производства Awareness Technology inc. (США) исследованы концентрации цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4), использованы тест-системы фирмы Bender MedSystems; остеопротегерина (ОПГ), использованы реактивы производства «Вектор-Вест», Россия. Отклонение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) оценивалось при помощи ультразвуковой денситометрии на аппарате «Sunlight Omnisense 7000» (Израиль), оснащенный программой для детского возраста, по Z-критерию (Z-score) – в величинах стандартного отклонения SD от возрастной нормы: нормальная МПКТ диагностировалась при Z-score более -1 SD, снижение (остеопения) при Z-score менее -1 SD, остеопороз при снижении Z-score менее -2,5 SD. Терапия проводилась по схеме: курс 1 месяц, 2 месяца перерыв, курс повторялся, всего 4 курса. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 4 группы: 1) 32 ребенка с хроническим пиелонефритом и остеопенией, возраст 10 (7;13,5), МПКТ -1,4 (-1,6;-1,15), в терапии Ксидифон 2% (этидроновая кислота, Худифонум, РЕФАРМ, Россия) 10 мг/кг в 2 приема, + Кальция-Сандоз-Форте® (кальция карбонат, кальция лактат/глюконат, Calcium-Sandos Forte®, Novartis Pharma AG, Швейцария) 500 мг однократно; 2) 28 детей с хроническим пиелонефритом и остеопенией, возраст 11 (5,5;14), МПКТ -1,5 (-1,9;-1,35), в терапии АльфаД3Тева (альфакальцидол, AlfaD<sub>3</sub>-Тева®, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль) 0,25 мкг 2 раза в день + Кальция-Сандоз-Форте® 500 мг однократно; 3) 34 ребенка с хроническим пиелонефритом и остеопенией, возраст 10 (7;12), МПКТ -1,5 (-1,7;-1,3), в терапии Ксидифон 2% 10 мг/кг в 2 приема (утро-вечер) + Кальция-Сандоз-Форте® 500 мг однократно + АльфаД3Тева 0,25 мкг 2 раза в день; 4) 27 детей с хроническим пиелонефритом без остеопении, возраст 11 (7;15), МПКТ 0,1 (-0,1;0,5), лечение не проводилось. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программного пакета «Statistica 6.0». Структуру параметров анализировали на соответствие закону нормального распределения тестом Колмогорова-Смирнова. Сравнения групп выполнялись при помощи критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде медианы и квартильного диапазона: Me (25%;75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

**Результаты.** Остеопенический синдром выявлен у 94 детей (77,7%) с хроническим пиелонефритом, среднее отклонение МПКТ -1,5 (-1,7;-1,3) SD. При длительности заболевания более 5 лет остеопения зарегистрирована у 91% ; от 3 до 5 лет – у 82,5%, до 3 лет – у 40% пациентов. Наиболее выражено снижение МПКТ на фоне пиелонефрита, осложненного нефросклерозом (-1,8 (-1,6;-2) SD) и артериальной гипертензией (-2 (-1,6;-2,1) SD),  $p < 0,05$  по сравнению с показателями МПКТ у детей с неосложненным пиелонефритом. Остеопения определена у 86% больных с нарушением концентрационной функции почек, у 82% детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Снижение МПКТ до уровня остеопороза (менее -2,5 SD) отмечено у 3 пациентов. Значимых отличий МПКТ у больных пиелонефритом в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела не выявлено. Из 30 соматически здоровых детей остеопенический синдром зарегистрирован у 10 (33,3%), SD -1,25 (-1,4;-1),  $p < 0,05$  при сравнении с детьми с пиелонефритом и остеопенией.

Результаты биохимических исследований свидетельствуют о том, что показатели, отражающие процессы костной резорбции, достоверно выше у детей с хроническим пиелонефритом даже при сохраненной на нормальном уровне МПКТ,  $p < 0,05$ . В свою очередь, резорбтивные процессы нарастают на фоне хронического пиелонефрита и сформировавшейся остеопении,  $p < 0,05$ . Косвенные маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза, ионизированный кальций крови) достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) у детей с остеопенией и хроническим пиелонефритом чем у детей с остеопенией и отсутствием хронических заболеваний. Средние значения ПТГ у больных с остеопенией и хроническим пиелонефритом достоверно больше показателей детей с остеопенией и отсутствием хронических заболеваний (43 (34;53) пг/мл и 24 (22;24) пг/мл соответственно),  $p < 0,005$ , однако результаты, превышающие нормативы использованной методики (12-72 пг/мл), выявлены только в 5 случаях. У детей с хроническим пиелонефритом увеличение концентраций ИЛ-6 и ИЛ-4 сыворотки крови сохраняются на фоне клинической ремиссии заболевания, при остеопении эти показатели нарастают ( $p < 0,05$ ). Однако не получено достоверных отличий значений ИЛ-6 и ИЛ-4 у соматически здоровых детей с отсутствием или наличием остеопении. Уровень белка остеопротегерина значительно больше у больных с хроническим пиелонефритом как на фоне остеопении, так и при нормальной МПКТ ( $p < 0,05$ ), что предполагает участие ОПГ в процессах воспаления. С другой стороны, ОПГ достоверно выше при остеопении ( $p < 0,05$ ) у соматически здоровых детей по сравнению с группой с отсутствием остеопении и нормальной МПКТ (рис. 1). Таким образом, увеличение значений клеточного регулятора резорбции остеопротегерина свидетельствует о дисбалансе в системе костного ремоделирования. На фоне повышенного уровня цитокинов у детей с хроническим пиелонефритом и отсутствием остеопении отмечается снижение МПКТ в динамике (-0,1 за 6 месяцев, -0,2 за 12 месяцев). При этом активизируются оба звена костного ремоделирования: костная резорбция (нарастание тартратрезистентной кислой фосфатазы, молярного соотношения кальция и креатинина в утренней порции мочи) и костеобразование (увеличение щелочной фосфатазы крови), сохраняя уровень кальциемии на нормальном уровне. Сравнительный анализ лечения у детей из групп с хроническим пиелонефритом и остеопенией показал, что все 3 схемы терапии являются эффективными, о чем свидетельствуют повышение МПКТ (табл. 1) и снижение биохимических показателей костной резорбции ( $p < 0,05$ ). Осложнений терапии не было. Суточная экскреция кальция нарастает через 12 месяцев лечения во всех группах, оставаясь в пределах физиологической нормы (до 5-6 мг/кг/сутки). Снижение концентрации ОПГ через 6 месяцев лечения происходит во всех группах, однако разница статистически недостоверна ( $p < 0,15$ ). Показатели ИЛ-6 и ИЛ-4 уменьшаются незначительно, что свидетельствует о персистирующей активации иммунной системы на фоне хронического пиелонефрита. Наиболее быстро (через 6 месяцев) улучшение процессов костного ремоделирования происходит в схеме использования 3 препаратов различного механизма действия, ( $p < 0,005$  до 0,05). Только у детей из этой группы через 12 месяцев нормализуется кальциемия. В первые 6 месяцев лечения отмечается достоверно большая динамика показателей МПКТ, щелочной фосфатазы и уровня кальция

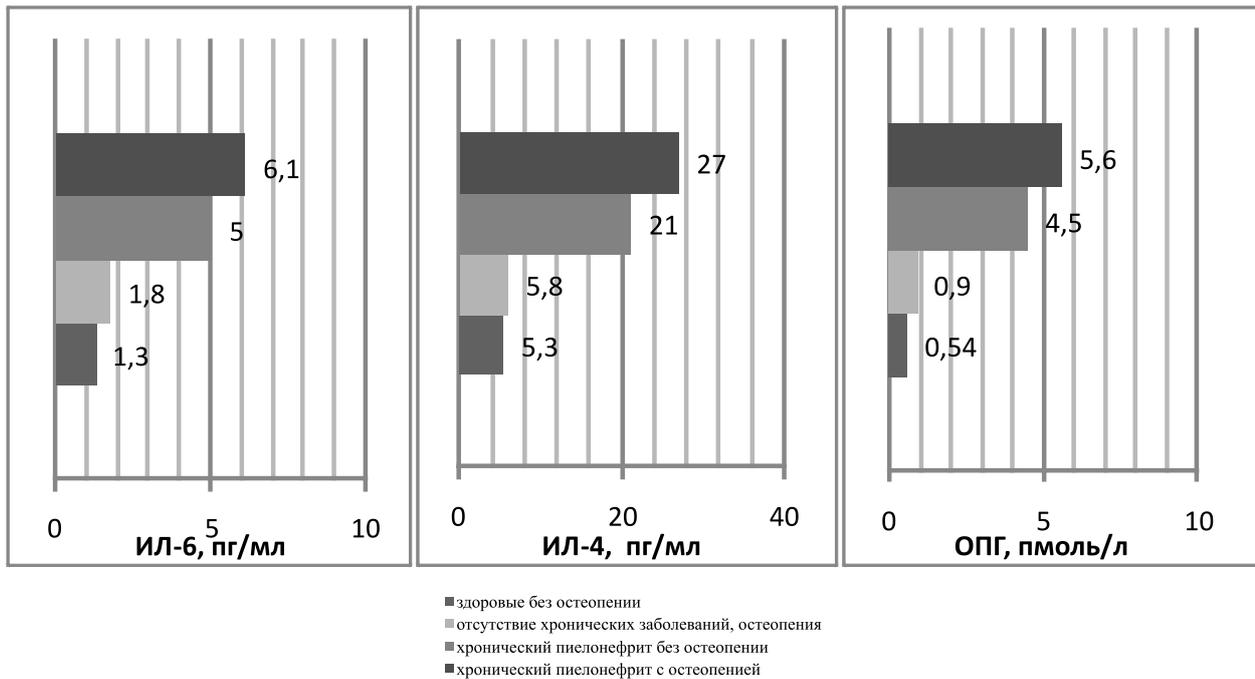


Рис. 1. Уровни интерлейкина-6, интерлейкина-4, остеопротегерина у детей с хроническим пиелонефритом и без хронических заболеваний

крови в группе с использованием АльфаД3Тева и Кальция-Сандоз-Форте® по сравнению с показателями в группе с применением Кальция-Сандоз-Форте® и Ксидифона, однако через 12 месяцев эта разница нивелируется.

**Обсуждение.** По результатам исследования предикторами развития остеопенического синдрома на фоне хронического пиелонефрита у детей являются длительность заболевания, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, нефросклероза, артериальной гипертензии, нарушение концентрационной функции почек. Повышенный уровень костной резорбции, сохранение в динамике активизации провоспалительных факторов отрицательно влияют на процессы костеобразования, патогенетически обосновывая необходимость использования антирезорбтивных препаратов и средств, комплексно воздействующих на фосфорно-кальциевый обмен.

**Заключение.** Своевременная терапия приводит к восстановлению темпов костного ремоделирования,

сниженных на фоне хронического бактериального воспаления почечной ткани у детей.

#### Библиографический список

1. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, Т.В. Коваленко и др. // Пособие для врачей. – М., 2005. – 40 с.
2. 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. – S. 1- 202.
3. Остеопороз у детей / Н.А. Коровина, Т.М. Творогова, Т.П. Гаврюшова и др. – М., МЗиСР РФ, 2005. – 40 с.
4. К вопросу об активности иммуновоспалительного процесса у детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии / Н.А. Пекарева, М.П. Трунова, Т.В. Белоусова и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 131.
5. The role of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption / L.C. Hofbauer, S. Khosla, C.R. Dunstan et al. // J Bone Miner Res. – 2000 Mar. – 15 (3). – P. 402-404.
6. Roux, S. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update / S. Roux, P. Orcel // Arthritis Res. – 2000. – 2(6). – P. 451-456.

Таблица 1

Динамика МПКТ у детей с хроническим пиелонефритом до и после лечения

Схемы лечения	МПКТ (SD) до лечения	МПКТ(SD) через 6 месяцев	Прирост МПКТ(SD) за 6 месяцев	МПКТ(SD) через 12 месяцев	Прирост МПКТ(SD) за 12 месяцев
Ксидифон + Кальций-Сандоз-Форте (n=32)	-1,4 (-1,6;-1,2)	-1,1 <sup>а</sup> (-1,2;-0,9)	0,3 (0,2;0,5)	-0,85 * (-1,1;-0,6)	0,6 (0,3;0,8)
АльфаД3Тева + Кальций-Сандоз-Форте® (n=28)	-1,5 (-1,9;-1,4)	-1,05 <sup>а</sup> (-1,5;-0,65)	0,6 ш (0,3;1)	-0,8 * (-1,2;-0,5)	0,7 ш (0,45;1)
АльфаД3Тева + Кальций-Сандоз-Форте®+ Ксидифон (n=34)	-1,5 (-1,7;-1,3)	-0,8 <sup>а</sup> (-1;-0,2)	0,7 ш (0,5;1,3)	-0,6 * (-0,7;-0,1)	0,9ш (0,7;1,5)
Без лечения (n=27)	0,1 (-0,1;0,5)	0 (-0,5;0,05)	-0,1 (-0,2;0,15)	-0,1 (-0,5;0)	-0,2 (-0,3;0,1)

Примечание: n – число обследованных детей; <sup>а</sup> – различия достоверны (p<0,05– p<0,005) при сравнении показателей исходно и через 6 месяцев; \* – различия достоверны (p<0,05– p<0,005) при сравнении показателей исходно и через 12 месяцев; ш – различия достоверны (p<0,05– p<0,005) при сравнении показателей групп с различными схемами лечения.