

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дудар Сергій Леонідович

УДК: 616.717/.718-001.5-06:616.61-008.64-
036.12-78-085.38]-07-085-089-035-036.8

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V-ГД СТАДІЇ**

14.01.21 – травматологія і ортопедія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С. Л. Дудар

Науковий керівник – Анкін Микола Львович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Дудар С. Л. Особливості лікування переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок V-ГД стадії. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.21 – травматологія і ортопедія. Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. Київ, 2025.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення важливого науково-практичного завдання в галузі сучасної ортопедії та травматології, а саме профілактики та підвищення ефективності лікування переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V-ГД стадії шляхом діагностики та лікування мінерально-кісткових розладів (МКР), які виникають у діалізних хворих, у поєднанні з сучасними ортопедичними методиками.

Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалізних технологій протягом останніх років, смертність хворих, які лікуються нирково-замісною терапією, залишається доволі високою. Невтішні наслідки для пацієнтів з ХХН, які лікуються ГД, зростають через їхню схильність до переломів кісток, що виникають як складова МКР при ХХН та підвищують ризик смерті, зменшують виживанність і тривалість життя хворих.

Мета роботи: попередити виникнення та покращити ефективність лікування переломів у хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД, шляхом поєднання сучасних ортопедичних методик і лікування МКР.

Реалізація мети дослідження передбачала розв'язання таких завдань: вивчити частоту переломів і локалізацію переломів у хворих на ХХН, які лікуються ГД, а також особливості мінерального обміну та функції паращитовидних залоз, вивчити зв'язок МКР із процесами хронічного запалення, а саме рівнями прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α),

з активністю оксидативних процесів та антиоксидантного захисту крові, встановити предиктори переломів у хворих на ХХН V-ГД стадії, вивчити вплив лікування МКР кальциміметиками (цинакальцетом та етилкальцетидом), некальціймісткими фосфатбіндерами, активатором рецепторів вітаміну D у паращитовидній залозі – парикальцитолом або Vit. D (за відсутності гіперкальціємії та гіперфосфатемії) на частоту переломів, результати лікування (оперативного, консервативного) та якість життя хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Критерієм включення в дослідження була наявність ХХН V стадії, лікування ГД, хворі з та без переломів кісток. У дослідження включили 291 пацієнта. Середній вік хворих досліджуваної когорти становив $49,4 \pm 14,03$ року та не мав статистично значущих відмінностей залежно від статі ($51,77 \pm 15,67$ проти $48,46 \pm 13,69$ жінок та чоловіків відповідно; $p = 0,1088$). У структурі захворювань, що призвели до ХХН-V стадії та лікування хворих ГД, переважали хронічний гломерулонефрит, аутосомний домінантний полікістоз нирок, хронічний пієлонефрит; цукровий діабет 1-го та 2-го типу, гіпертензивна нефропатія. Усі хворі, включені в дослідження, мали вторинний гіперпаратиреоз, хворі з гіпотиреозом та адинамічною хворобою нирок залучені не були. Залежно від терапії вторинного гіперпаратиреозу та мінерально-кісткових розладів хворих розділено на три групи. Перша (I) – історична група ($n = 64$), до якої увійшли пацієнти, які лікувалися ГД та не отримували сучасного лікування вторинного гіперпаратиреозу. До другої (II) групи ($n = 153$) увійшли пацієнти, які отримували сучасну корекцію мінерально-кісткових розладів (некальціймісткі фосфатбіндери та кальциміметики). Цільовий рівень паратгормону становив < 400 пг/мл. До третьої (III) – пацієнти ($n = 22$), яким додатково до сучасної терапії вторинного гіперпаратиреозу призначали активатори рецепторів вітаміну D-парикальцитол (в дозі 5–40 мг) або вітамін D₃ (0,25–0,5мкг/добу за відсутності гіперфосфатемії та гіперкальціємії).

Усім хворим при включенні в дослідження проведено рутинне лабораторне обстеження з визначенням сироваткових рівнів гемоглобіну, альбуміну, фосфору, кальцію, паратгормону, вітаміну D, лужної фосфатази, феритину, С-реактивного білка. Хворі всіх груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше ніж 3 рази на тиждень по 4 години. Проводилася симптоматична терапія анемії, артеріальної гіпертензії та контроль глікемії.

Із цієї когорти спостерігали 67 хворих із клінічно вираженими переломами: перелом шийки стегна, черезвертлюговий перелом ($n = 29$), переломи кісток гомілки ($n = 7$), переломи плечової кістки ($n = 6$), переломи кісток передпліччя ($n = 6$) та інші (кісток тазу, ребер, ключиці, грудини, кисті ($n = 19$)). 39 хворим проведені оперативні втручання: 26 із переломами стегнової кістки (зокрема перелом шийки, черезвертлюговий перелом), з переломами кісток гомілки ($n = 5$), плечової кістки ($n = 4$), кісток передпліччя ($n = 2$), 2 хворим – з іншими переломами (кісток тазу). Пацієнтам із переломами проксимального відділу стегнової кістки виконували металоостеосинтез канюльованими гвинтами ($n = 4$), стегновим стержнем (PFNA) ($n = 3$), тотальне цементне ендопротезування ($n = 20$).

Хворі, яким проводилося оперативне лікування, відрізнялися за супутньою терапією МКР: 19 хворим оперативне лікування проводилося на тлі застосування кальціймістких та некальціймістких фосфатбіндерів, кальциміметиків – цинакальцету / етелкальцетиду. 20 хворим проведено оперативне втручання на основі лікування кальциміметиками – цинакальцетом та етелкальцетидом, некальціймісткими фосфатбіндерами, а також парікальцитолом / $\pm$ Vit. D. 28 хворим проводилося консервативне лікування переломів. У всіх хворих оцінено середній час лікування до настання переломів, ризик настання переломів, виживанність хворих після переломів, середню тривалість життя та ризик смерті, визначено кумулятивне виживання пацієнтів залежно від наявності / відсутності переломів та різних видів корекції МКР, впродовж 12 місяців проведено оцінку якості життя.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено наукові дані щодо значення МКР для виникнення переломів кісток у хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Уперше:

встановлено, що порушення мінерального обміну є передіснюючими чинниками переломів кісток у хворих на ХХН, які лікуються гемодіалізом та мають вторинний гіперпаратиреоз: за наявності переломів кісток у хворих значно підвищені рівні фосфору, паратгормону, зменшений рівень кальцію та вітаміну Д, удвічі збільшений рівень ЛФ ($p < 0,001$);

доведено, що для гемодіалітичних пацієнтів із переломами кісток характерним є наявність хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α), встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r = 0,58$; $p = 0,007$);

доведено, що у хворих на ХХН, які лікуються ГД та мають переломи стегнової кістки, констатується суттєве збільшення сироваткових концентрацій прооксидантних маркерів малонового діальдегіду (МДА);

визначено, що серед усіх досліджуваних маркерів оксидативного стресу є найбільшим зв'язок між переломами стегнової кістки та концентрацією в сироватці крові прооксидантного маркера – МДА ($\rho = 0,874$), а сироваткові концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою істотного збільшення в середньостроковій перспективі переломів стегнової кістки ($0,0642$);

встановлено, що незалежними предикторами розвитку переломів кісток у хворих на ХХН V-ГД є: вік понад 49 років, рівень лужної фосфатази понад 197,7 од/л, рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л та альбуміну сироватки $\leq 31,4$ г/л;

продемонстровано, що переломи кісток у хворих на ХХН V-ГД зменшують виживаність пацієнтів порівняно з виживаністю хворих без переломів, яка становить 41,4% та 59,0%, відповідно ($p = 0,0055$),

та зменшують середню тривалість життя: $968,50 \pm 78,93$ проти $1230,96 \pm 54,02$ дня. Коефіцієнт ризику смерті у хворих з переломами кісток майже втричі (HR – 2,8082, 95% ДІ: 1,3546–5,8214) вищий, ніж серед пацієнтів без переломів;

доведено, що застосування препаратів для корекції МКР (некальціймістких фосфатбіндерів, кальциміметиків, активаторів рецепторів віт. Д / віт. Д) у хворих на ХХН V-ГД супроводжується відсутністю переломів протягом двох років у 95,5% хворих порівняно з 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$), збільшує середній час до настання переломів ($p < 0,001$), знижує на третину коефіцієнт ризику настання переломів кісток.

Підтверджено, що в структурі переломів у хворих на ХХН V-ГД, як на початку, так і при завершенні дослідження, переломи стегнової кістки посідають перше місце, потім – переломи кісток гомілки, плечової кістки та передпліччя.

Практичне значення одержаних результатів. У роботі продемонстровано, що оперативне втручання достовірно, майже в 4 рази, знижує ризик смерті хворих на ХХН-VГД з переломами кісток (HR – 0,2620, 95% ДІ: 0,08521–0,8055) порівняно з хворими, яких лікували консервативно.

Комплексне застосування корекції МКР та раннього оперативного втручання покращує ЯЖ хворих, за опитувальником SF-36, які лікуються ГД.

Комплексне лікування МКР полягає в призначенні фосфатбіндерів за умови гіперфосфатемії, кальційміметиків за умови вторинного гіперпаратиреозу й активаторів рецепторів Vit. D або Vit. D (за умови нормального рівня фосфору та кальцію у крові хворих).

Оперативне втручання на тлі застосування препаратів, які корегують МКР, має більш позитивні результати та покращує ЯЖ хворих порівняно з тими, яким не корегують МКР.

Кумулятивна виживаність при корекції МКР та оперативному лікуванні становила 95,0% проти 66,5% – у групі консервативної терапії ($p = 0,0249$).

Середня тривалість життя хворих, прооперованих на тлі сучасного лікування МКР, була значно вищою ($p < 0,0001$).

Якість життя пацієнтів із переломами залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики. Темпи покращення показників якості життя оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих: через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за низкою показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ у групі хворих, яким проводилося сучасне лікування МКР, порівняно з групою хворих без лікування МКР, були набагато кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Ключові слова: переломи кісток, гемодіаліз, мінерально-кісткові розлади, виживання, ризик смерті, лікування, якість життя.

ANNOTATION

Dudar S. L. Bone Fractures Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease Stage V-HD. Qualification Research Paper on manuscript rights.

The Doctor of Philosophy Research Paper in the field of knowledge 22 «Health Care» by the Specialty 14.01.21–Traumatology and Orthopedics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Kyiv, 2025.

The PhD thesis presents a new solution to an important scientific and practical problem in the field of modern orthopedics and traumatology, namely the prevention and improvement of the effectiveness of bone fractures treatment in patients with chronic kidney disease (CKD) – V hemodialysis (HD) stage, through the diagnosis and treatment of mineral and bone disorders (MBD) that occur in dialysis patients, in combination with modern orthopedic techniques.

Despite rapid progress in improving dialysis technology in recent years, mortality in patients treated with renal replacement therapy remains high. The unfortunate consequences for patients with CKD treated with HD are increasing due to their susceptibility to bone fractures, which occur as a component of MBD in CKD and increase the risk of death, reduce survival and life expectancy of patients.

Objective: to prevent the occurrence and improve the effectiveness of fracture treatment in patients with CKD stage VHD who are treated with HD by combining modern orthopedic techniques and MBD treatment.

The implementation of the research objective involved solving the following tasks: to study the frequency of fractures and the localization of fractures in patients with CKD treated with HD, to study the features of mineral metabolism and the function of the parathyroid glands, to study the relationship of MCR with chronic inflammation processes, namely the levels of pro-inflammatory mediators (IL-1, IL-6 and TNF- α), with the processes of oxidative state and antioxidant protection of the blood, to establish predictors of fractures in patients with CKD-VHD stage, to study the effect of MBD treatment with calcimimetics (cinacalcet and

ethylcalcetide), non-calcium-containing phosphate binders, an activator of vitamin D receptors in the parathyroid gland – paricalcitol or Vit.D on the frequency of fractures, treatment results (operative, conservative) and quality of patients life with CKD-V stage treated with HD.

The inclusion criteria for the study were the presence of CKD stage V, secondary hyperparathyroidism, treatment for HD, patients with and without bone fractures. The study included 291 patients. The average age of the patients in the studied cohort was $49,4 \pm 14,03$ years and had no statistically significant differences depending on gender ($51,77 \pm 15,67$ versus $48,46 \pm 13,69$ for female and male, respectively; $p = 0,1088$). In the structure of diseases that led to CKD-V stage and treatment of patients with HD, chronic glomerulonephritis, autosomal dominant polycystic kidney disease, chronic pyelonephritis; diabetes mellitus types 1 and 2, hypertensive nephropathy prevailed. All patients who were subject to the study had secondary hyperparathyroidism, patients with hypothyroidism and adynamic kidney disease were not included in the study. Depending on the therapy for secondary hyperparathyroidism and mineral-bone disorders, patients were divided into three groups. The first (I) is a historical group ($n = 64$), which included patients who were treated with HD and did not receive modern treatment for secondary hyperparathyroidism. The second group ($n = 153$) consisted of patients who received modern correction of mineral-bone disorders (non-calcium-containing phosphate binders and calcimimetics). The target level of parathormone was < 400 pg / ml. The third (III) group included patients ($n = 22$) who, in addition to current therapy for secondary hyperparathyroidism, were prescribed vitamin D receptor activators paricalcitol (at a dose of 5–40 mg) or vitamin D3 (0,25–0,5 µg/day in the absence of hyperphosphatemia and hypercalcemia).

All patients, upon inclusion in the study, underwent routine laboratory testing to determine serum levels of hemoglobin, albumin, phosphorus, calcium, parathyroid hormone, vitamin D, alkaline phosphatase, ferritin, and C-reactive protein. Patients in all groups received hemodialysis treatment at least 3 times

a week for 4 hours. Symptomatic therapy for anemia, arterial hypertension, and glycemic control were performed.

Within this cohort, 67 patients with clinically pronounced fractures were observed: femoral neck fracture, transacetabular fracture (n = 29), tibia fractures (n = 7), humerus fractures (n = 6), forearm fractures (n = 6), other fractures (pelvic bones, ribs, clavicle, sternum, hand (n = 19). 39 patients underwent surgical interventions: 26 for femoral fractures (including neck, transacetabular fracture), with tibia fractures (n = 5), humerus fractures (n = 4), forearm fractures (n = 2), 2 patients with other fractures (pelvic bones). Patients with proximal femoral fractures underwent metal osteosynthesis with cannulated screws (n = 4), femoral rod (PFNA) (n = 3), total cemented arthroplasty (n = 23).

Patients who underwent surgical treatment differed in concomitant MBD therapy: 19 patients underwent surgical treatment against the background of calcium-containing and non-calcium-containing phosphate binders, calcimimetics – cinacalcet/etelcalcetide. 20 patients underwent surgical intervention against the background of treatment with calcimimetics – cinacalcet and etelcalcetide and non-calcium-containing phosphate binders, as well as paricalcitol / $\pm$ Vit. D. 28 patients underwent conservative treatment of fractures. In all patients, the average treatment time before the onset of fractures, the risk of fractures, the survival of patients after fractures, the average life expectancy and the risk of death were assessed, the cumulative survival of patients was determined depending on the presence/absence of fractures and different types of MBD correction, and the quality of life was assessed within 12 months.

Scientific novelty of the research outcomes. Scientific data on the importance of MBD for the occurrence of bone fractures in patients with CKD stage V who are treated with HD have been deepened.

It was established for the first time that disorders of mineral metabolism are pre-existing factors of bone fractures in patients with CKD who are treated with hemodialysis and have secondary hyperparathyroidism: in the presence of bone

fractures in patients, the levels of phosphorus and parathyroid hormone are significantly increased, the level of calcium and vitamin D is significantly reduced, and the level of LF is doubled ($p < 0,001$).

It has been proven for the first time that hemodialysis patients with bone fractures are characterized by the presence of chronic inflammation, as evidenced by high levels of pro-inflammatory mediators (IL-1, IL-6, and TNF- α), and a positive correlation between the concentration of IL-6 and serum PTH has been established ($r = 0,58$; $p = 0,007$).

It has been proven for the first time that in patients with CKD who are treated with HD and have femoral fractures, a significant increase in serum concentrations of prooxidant markers- malondialdehyde (MDA).

For the first time, it was defined that the strongest relationship among the oxidative stress markers studied is between hip fractures and serum concentrations of the prooxidant marker MDA ($\rho = 0,874$), and serum MDA concentrations $> 668,72 \mu\text{mol/l}$ are a biochemical determinant of a significant increase in hip fractures in the medium term ($0,0642$).

It was first established that independent predictors of bone fracture development in patients with CKD-VHD are: age over 49 years, alkaline phosphatase level over $197,7 \text{ U/L}$, vitamin D level $\leq 23,5 \text{ nmol/L}$, and serum albumin $\leq 31,4 \text{ g/L}$.

It has been demonstrated for the first time that bone fractures in patients with CKD-VHD significantly reduce patient survival compared to the survival of patients without fractures, which is 41,4% and 59,0%, respectively ($p = 0,0055$) and reduce the average life expectancy: $968,50 \pm 78,93$ versus $1230,96 \pm 54,02$ days. The risk of death in patients with bone fractures is almost 3 times higher (HR – 2,8082, 95% CI: 1,3546–5,8214) than among patients without fractures.

It has been proven for the first time that the use of drugs for the correction of MBD (non-calcium-containing phosphate binders, calcimimetics, vit. D / vit. D receptor activators) in patients with CKD–VHD is accompanied by the absence

of fractures within 2 years in 95,5% of patients compared to 75,8% in the historical group ($p = 0.0441$), increases the average time to the onset of fractures ($p < 0,001$), and reduces the risk factor for bone fractures by a third.

It has been confirmed that in the structure of fractures in patients with CKD – VHD, both at the beginning and at the end of the study, fractures of the femur take first place, followed by fractures of the tibia, humerus, and forearm.

Practical significance of the research outcomes. The research demonstrates that surgical intervention significantly reduces the risk of death in patients with CKD-VHD by almost 4 times. with bone fractures (HR – 0,2620, 95% CI: 0,08521–0,8055) compared to patients who were treated conservatively.

The complex use of MCR correction and early surgical intervention improves the quality of Life (QOL) of patients who are treated with HD according to the SF-36 questionnaire. The complex treatment for MBD consists in the appointment of phosphate binders in case of hyperphosphatemia, calcimimetics in case of secondary hyperparathyroidism and Vit. D or Vit. D receptor activators (provided that the level of phosphorus and calcium in the blood of patients is within the norm).

Surgical intervention combined with the use of drugs that correct MBD has more positive results and improves QOL compared to patients who do not correct MBD.

Cumulative survival with correction of MBD and surgical treatment was 95,0% versus 66,5% in the conservative therapy group ($p = 0,0249$). The average life expectancy of patients who surgical and modern treatment for MBD was significantly longer ($p < 0,0001$).

The patients' QOL with fractures depends on the chosen surgical treatment tactics. The rate of improvement in the QOL indicators in operated patients significantly exceeds the corresponding indicators of non-operated patients: 1 month after the fracture, operated patients' QOL is higher by a number of indicators than non-operated patients. Early surgical fracture treatment

is a condition for early rehabilitation and restoration of the entire complex of quality of life indicators: physical, psychological, social. QOL indicators in the group of patients who underwent modern MCR treatment compared to the group of patients without MCR treatment were significantly better in 6 and 12 months after surgery.

Keywords: bone fractures, hemodialysis, mineral bone disorders, survival, risk of death, treatment, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації
(7 статей опубліковано в наукометричній базі Scopus і 1 в PMID)*

1. Dudar S. L. Fractures in patients with chronic kidney disease. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2020. № 10. С. 88–96. Doi: doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10 (Scopus, Q4) *(Здобувач самостійно написав і підготував статтю до друку)*.

2. Shifris I., Korol L., Krasiuk E., & Dudar S. Активація оксидативного стресу, коморбідність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються методом гемодіалізу. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2021. № 4(72). С. 67–77. Doi: doi.org/10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09 (Scopus, Q4) *(Здобувач провів відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку)*.

3. Loboda O., Shifris I., Krasnyuk E., Dudar S., Savchuk V., Prusskiy F., & Kulish V. Ефективність тривалого застосування цинокальцету у гемодіалізних хворих з вторинним гіперпаратиреозом: проспективне дослідження з історичним контролем. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2021. № 1(73). С. 12–21. Doi: doi.org/10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02 (Scopus, Q4) *(Здобувач провів відбір та обстеження хворих, оперативне лікування, статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку)*.

4. Dudar I., Loboda O., Dudar S., & Savchuk V. Хронічне запалення у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2022. № 2(74). С. 51–62. Doi: doi.org/10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08 (Scopus, Q4) (Здобувач провів відбір та обстеження хворих, оперативне лікування пацієнтів з переломами, аналіз і статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку).

5. Dudar I., Loboda O., Krasnyuk E., & Dudar S. Корекція гіперфосфатемії у хворих, які лікуються гемодіалізом: результати 12-місячного рандомізованого дослідження. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2022. № 3(75). С. 63–72. Doi: https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(75).2022.08 (Scopus, Q4) (Здобувач провів відбір та обстеження хворих, написав і підготував статтю до друку).

6. Dudar I., Shifris I., Dudar S., Kulish V. Current therapeutic options for the treatment of secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: a 12-month comparative study. *Polski Merkurusz Lekarski*. № 50(299). S. 294–298 (PMID: 36283011) (Здобувач взяв участь у відборі та обстеженні хворих, аналізі даних, написав і підготував статтю до друку).

7. Дудар І. О., Савчук В. М., Лобода О. М., Дудар С. Л. Вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2023. № 2(74). С. 57–66. Doi: doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08 (Scopus, Q4) (Здобувач провів відбір та обстеження хворих, статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку).

8. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О. Предиктори переломів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії, яким виконують гемодіаліз. *Ортопедія травматологія та ендопротезування (Фахове видання України)*. 2023. № 1. С. 18–24. Doi: doi.org/10.15674/0030-59872023118-24 (Здобувач провів відбір та обстеження хворих, оперативне

лікування хворих, статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку).

9. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Ладика В. О., Дудар С. Л. Переломи довгих кісток та мінерально-кісткові розлади у хворих із хронічною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Вісник ортопедії, травматології та протезування (Фахове видання України)*. 2022. № 4(115). С. 43–52. *(Здобувач провів відбір та обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку).*

10. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О. Диференційована оцінка частоти та ризику переломів у хворих, які лікуються методом гемодіалізу залежно від застосованого лікування мінерально-кісткових розладів: проспективне когортне дослідження з історичним контролем. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023. № 4(80). С. 46–53. Doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06. 2023.06 (Scopus, Q4) *(Здобувач провів відбір та обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку даних, написав і підготував статтю до друку).*

ЗМІСТ

Анотація	2
Список публікацій здобувача за темою дисертації	13
Зміст	16
Перелік умовних скорочень	18
Вступ	20
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	28
1.1. Епідеміологія та медико-соціальне значення кісткових переломів у хворих на хронічну хворобу нирок	28
1.2. Синдром мінеральних і кісткових розладів при ХХН	32
1.3. Детермінанти ризику переломів при синдромі мінеральних і кісткових розладів при хронічній хворобі нирок (МКР-ХХН)	39
1.3.1. Інструментальні підходи прогнозування переломів у хворих на ХХН	43
1.3.2. Маркери ремоделювання кісткової тканини	46
1.3.3. Додаткові маркери прогнозування ризику переломів	50
1.4. Лікування переломів у пацієнтів з ХХН та їх профілактика	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Клінічна характеристика хворих	59
2.2. Характеристика хворих із переломами кісток та методів лікування переломів	67
2.3. Методи дослідження пацієнтів	72
2.4. Методи медикаментозної корекції МКР	74
2.5. Дослідження якості життя (ЯЖ) хворих на ХХН V-ГД залежно від наявності / відсутності переломів	77
2.6. Методи статистичної обробки матеріалів обстеження	79

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ, ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОЦЕСІВ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ХХН, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І МАЮТЬ ПЕРЕЛОМИ КІСТОК	81
3.1. Показники кальцію, фосфору, ПТГ, ЛФ, рівня вітаміну Д у хворих на ХХН-VD, які лікуються ГД залежно від наявності / відсутності переломів кісток скелета	81
3.2. Показники хронічного запалення у хворих, які лікуються гемодіалізом залежно від наявності / відсутності переломів крупних кісток скелета	88
3.3. Маркери оксидативного стресу, які лікуються гемодіалізом, залежно від наявності / відсутності переломів крупних кісток скелета	95
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК-VD СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ	104
РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО МКР	115
5.1. Вплив лікування фосфатбіндерами на частоту переломів	115
5.2. Вплив тривалого застосування цинакальцету у хворих, які лікуються ГД, на частоту переломів кісток	119
5.3. Вплив тривалого застосування кальциміметика нової генерації – етелкальцетиду у хворих, які лікуються ГД, на частоту переломів кісток	125
5.4. Диференційована оцінка частоти переломів, ризику їх виникнення у хворих на ХХН, які лікуються ГД, залежно від лікування МКР	128
РОЗДІЛ 6. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГД, З ПЕРЕЛОМАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ	136
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	151
Висновки	172
Практичні рекомендації	175
Список використаних джерел	177
ДОДАТКИ	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АДПН	аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок
АХК	адинамічна хвороба нирок
АВФ	артеріо-венозна фістула
АОЗ	антиоксидативний захист
АОЄ	антиоксидантна ємність
ВГПТ	вторинний гіперпаратиреоз
ГД	гемодіаліз
ХХН V-ГД	хронічна хвороба нирок V стадії, лікована ГД
ДН	діабетична нефропатія
ЗПС	захворювання периферичних судин
ЗФН	залишкова функція нирок
КНТ	коефіцієнт насичення трансферину
ЛФ	лужна фосфотаза
Са	кальцій
мРНК	матрична рибонуклеїнова кислота
МІП	модифікований індекс поліморбідності
МДА	малоновий диальдегід
МКХ	мінерально-кісткова хвороба
МКР	мінерально-кісткові розлади
МДА	малоновий диальдегід
МІП	модифікований індекс поліморбідності
НЗТ	нирково-замісна терапія
ІЛ-1	інтерлейкін-1
ІЛ-6	інтерлейкін-6
ІМТ	індекс маси тіла
ІОС	індекс оксидантного стресу

СРП	С – реактивний протеїн
СД	судинний доступ
ТНФ- α	фактор некрозу пухлин- α
ТР	трансферин
SH- групи	сульфгідрильні групи
МЦКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
ОС	окисний стрес
ПТГ	паратиреоїдний гормон
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів
Р	фосфор
СФСКТ	структурно-функціональний стан кісткової тканини
ТР	трансферин
ХГН	хронічний гломерулонефрит
ХПН	хронічний пієлонефрит
ХХН	хронічна хвороба нирок
ХХН- МКР	мінеральні та кісткові розлади при ХХН
ЦВК	центральний венозний катетер
ЦД	цукровий діабет
ПВС	проксимальний відділ стегна
ПЩЗ	паращитоподібні залози
СГ	сульфгідрильні групи
ТНН	термінальна ниркова недостатність
ЦП	церулоплазмін
ЯЖ	якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. ХХН стала однією з основних проблем зі здоров'ям: приблизно кожний 7–10 дорослий має ХХН [1]. Оскільки функція нирок при ХХН погіршується, відбувається прогресуюче порушення мінерального гомеостазу, що призводить до скелетних і позаскелетних ускладнень, які впливають на виживання пацієнтів та їх ЯЖ. Зі збільшенням тривалості життя хворих на ХХН внаслідок вдосконалення стратегій лікування довгострокові позаниркові ускладнення, зокрема й переломи кісток, стали важливими прогностичними детермінантами. Термін «хронічна хвороба нирок – мінерально-кісткові розлади» (ХХН-МКР) було введено задля того, щоб охопити скелетні та позаскелетні розлади в пацієнтів з ХХН [2].

Згідно з численними статистичними даними частота переломів скелета в пацієнтів з ХХН значно зросла за останні десять років. Більшість дослідників звертають увагу на пряму кореляцію між частотою виникнення переломів і МКР, хоча їхні погляди не однотайні. Ризик переломів зростає в п'ять разів для пацієнтів з ХХН, які лікуються ГД, а частота переломів становить від 12 до 99 на 1000 пацієнто-років. Водночас це пов'язано зі збільшенням кількості хворих, які лікуються ГД, розширенням показань до лікування методами НЗТ, збільшенням виживаності хворих при лікуванні ГД, а також зі старішанням населення загалом і пацієнтів, які лікуються ГД, зокрема.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні хвороб кісток при ХХН, більшість клінічних та біохімічних мішеней, що використовуються в клінічній практиці, залишаються суперечливими, що призводить до недостатнього управління МКР. Медикаментозні засоби, що корегують системний обмін мінеральних речовин, можуть сприяти покращенню морфології кісток у хворих на ХХН. Наявні на сьогодні підходи до лікування МКР потребують аналізу дії препаратів, що впливають на мінеральний обмін (кальциміметики, фосфатбіндери, активатори рецепторів вітаміну D / Vit. D), на частоту

переломів у хворих, які лікуються методами НЗТ, і, передусім, ГД. Потребує уточнення питання доцільності призначення препаратів, які безпосередньо діють на кістку, з одного боку, та в комплексі з препаратами, які впливають на мінерально-гуморальний сектор, з другого боку, що може бути перспективною стратегією профілактики патологічних переломів у пацієнтів із ХХН, а також лікування ХХН-МКР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедри ортопедії і травматології № 2 «Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату» 0110 U001825 (термін виконання 2019–2024 рр.) Автор виконавець фрагмента НДР.

Мета дослідження – покращити профіліктику й лікування переломів кісток у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, шляхом поєднання сучасних ортопедичних методик і лікування мінерально-кісткових розладів.

Завдання дослідження вивчити:

- частоту переломів і локалізацію переломів у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД;
- особливості мінерального обміну та функції паращитовидних залоз у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, залежно від наявності / відсутності переломів;
- рівні вітаміну Д у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, залежно від наявності / відсутності переломів;
- рівні ЛФ у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, залежно від наявності / відсутності переломів;
- зв'язок МКР із процесами ХЗ, а саме рівнями прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α);
- зв'язок переломів з процесами оксидативного стану та АОЗ крові;

– вплив лікування кальциміметиками (цинакальцетом та етилкальцетидом), некальціймісткими фосфатбіндерами й активаторами рецепторів віт. Д / вітаміном Д на ризик настання переломів, частоту переломів, середній час до настання перелому, ризик смерті при виникненні перелому;

– ЯЖ хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД, залежно від наявності / відсутності переломів, лікування переломів та МКР;

– встановити предиктори переломів у хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Об’єкт дослідження – переломи кісток, мінеральний обмін у хворих на ХХН-V стадії, функція паращитовидних залоз при ХХН V-ГД.

Предмет дослідження – МКР у пацієнтів з ХХН V-ГД, показники хронічного запалення, динаміка клінічних, біохімічних, імунологічних показників під час лікування, ефективність лікування МКР, переломів.

Методи дослідження – загальноклінічні (розпитування, фізикальне обстеження), біохімічні (визначення рівнів фосфору, загального кальцію, іонізованого кальцію, показники ОС, АОЄ крові), імуноферментні (паратгормон, 25(OH)D₃, показники хронічного запалення– ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-α), інструментальні (ультразвукове дуплексне доплерографічне дослідження нирок, рентгенологічні дослідження кісток, КТ), статистичні (параметричні і непараметричні методи), соціологічні (опитування SF-36), математичні (підрахунок швидкості клубочкової фільтрації).

Наукова новизна одержаних результатів

Отримані результати доповнюють наукові знання в галузі ортопедії та травматології і покращують профілактику й результати лікування переломів кісток у хворих на ХХН, які лікуються ГД.

Наші дані підтверджують наукові уявлення про значення мінеральних розладів у хворих на ХХН, які лікуються ГД, як передіснуючі чинники переломів кісток. За наявності переломів кісток у хворих були значно

підвищені рівні фосфору, паратгормону, зменшений рівень кальцію та вітаміну Д, удвічі збільшений рівень ЛФ ($p < 0,001$).

Уперше доведено, що:

- для гемодіалітичних пацієнтів з переломами характерним є наявність хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α);

- у хворих, які лікуються ГД і мають переломами стегнової кістки достовірно збільшені сироваткові концентрації прооксидантних маркерів (МДА та ІОС), а маркери АОЗ (ТР, SH-групами, АОЄ) достовірно нижчі;

- найбільшим серед досліджуваних маркерів окисного стресу є зв'язок між переломами кісток та концентрацією в сироватці крові прооксидантного маркера – МДА ($\rho = 0,874$);

- незалежними предикторами розвитку переломів у хворих на ХХН – ВГД стадії є: вік понад 49 років, рівень ЛФ понад 197,7 од/л, рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л та альбуміну сироватки $\leq 31,4$ г/л. Констатовано, що переломи кісток зменшують виживаність пацієнтів порівняно з виживаністю хворих без переломів, яка становить 41,4% та 59,0% відповідно ($p = 0,0055$), та зменшують середню тривалість життя: $968,50 \pm 78,93$ проти $1230,96 \pm 54,02$ дня у пацієнтів з та без переломів;

- коефіцієнт ризику смерті у хворих з переломами кісток майже втричі (HR – 2,8082, 95% ДІ: 1,3546–5,8214) вищий, ніж серед пацієнтів без переломів;

- застосування препаратів для корекції МКР (некальціймістких фосфатбіндерів, кальциміметиків та активаторів рецепторів віт. D / Vit. D) сприяло відсутності переломів кісток протягом двох років у 95,5% хворих порівняно з 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$), значно збільшувало середній час до настання переломів ($p < 0,0001$), знижувало на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838–0,9058).

Продemonстровано, що:

- сироваткові концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою суттєвого збільшення в середньостроковій перспективі переломів стегнової кістки;

- ЯЖ пацієнтів з переломами кісток залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики. Темпи покращення показників ЯЖ оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ у групі хворих з переломами, яким проводилося лікування МКР, порівняно з групою хворих з переломами без сучасного лікування МКР, були набагато кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Практичне значення отриманих результатів

У роботі продемонстровано, що оперативне втручання суттєво, майже в 4 рази, знижує ризик смерті хворих на ХХН–ВГД з переломами кісток (HR – 0,2620, 95% ДІ: 0,08521–0,8055) порівняно з хворими, яких лікували консервативно.

Комплексне застосування корекції МКР та раннього оперативного втручання покращують ЯЖ хворих, які лікуються ГД, за опитувальником SF-36.

Комплексне лікування МКР полягає в призначенні фосфатбіндерів за умови гіперфосфатемії, кальциміметиків за умови вторинного гіперпаратиреозу та активаторів рецепторів Vit. D або Vit. D (за умови нормального рівня фосфору й кальцію у крові хворих).

Оперативне втручання на тлі застосування препаратів, які корегують МКР, істотно покращує позитивні результати операції та ЯЖ порівняно з хворими, яким не корегують МКР.

Кумулятивна виживаність при корекції МКР та оперативному лікуванні становила 95,0% проти 66,5% – у групі консервативної терапії ($p = 0,0249$). Середня тривалість життя хворих, прооперованих на тлі сучасного лікування МКР, була значно більшою ($p < 0,0001$).

Якість життя пацієнтів з переломами залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики. Темпи покращення показників якості життя оперованих пацієнтів істотно перевищують відповідні показники неоперованих: через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за низкою показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ у групі хворих, яким проводилося сучасне лікування МКР, порівняно з групою хворих без лікування МКР, були значно кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи ортопедо-травматологічного центру КНП КОР КОКЛ, КНП «КМЦ нефрології та діалізу», відділення нефрології та діалізу, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Національного наукового центру трансплантації та хірургії ім. О.О. Шалімова, відділення трансплантації нирки, а також у навчальний процес кафедри нефрології та урології ІПО НМУ ім. О. О. Богомольця, кафедри ортопедії та травматології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.

Результатами впровадження є підвищення профілактики та якості лікування переломів кісток у хворих на ХХН, які лікуються гемодіалізом.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедр ортопедії та травматології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика та кафедри нефрології та урології ІПО НМУ ім. О. О. Богомольця.

Особистий внесок дисертанта

Отримані результати наукового дослідження є особистим внеском автора і ґрунтуються на даних самотійно проведеного патентно-інформаційного пошуку, визначенні мети й завдання дослідження, аналізі наукової літератури із зазначеної проблеми, методики, організації та проведення клінічного обстеження хворих на ХХН, які лікуються ГД. Дисертант самотійно виконував оперативні втручання на кістках, проводив післяопераційний супровід пацієнтів, аналізував перебіг післяопераційного періоду, вивчав оцінку якості життя. Патогенетично обґрунтував доцільність і перспективність застосування препаратів різних груп, які впливають на мінеральні розлади та ВГПТ (уперше в Україні оцінений досвід лікування кальциміметиками – цинакальцетом та ацетилальдегідом, а також некальціймісткими фосфатбіндерами (севеламером) та активаторами рецепторів вітаміну D (парикальцитолом). Проведено оцінку впливу цих препаратів на частоту переломів кісток, результати оперативного втручання та перебіг післяопераційного періоду. Дисертант брав участь у вивченні ЯЖ хворих залежно від обраної тактики лікування переломів; самотійно провів статистичний аналіз отриманих клінічних, лабораторно-інструментальних результатів та їх узагальнення. Висновки, практичні рекомендації, результати наукових досліджень впроваджені в клінічну практику та навчальний процес.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, зокрема 3 статті – у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 статей – у журналах, індексованих у міжнародних наукометричних базах (Scopus), 1 стаття – у моноавторстві в міжнародних наукометричних базах (Scopus) та 5 тезів у матеріалах конгресів та конференцій.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на 2nd International Conference «Advanced Treatment of Hip, Knee and Shoulder Pathology», Харків 2021; VI з'їзді нефрологів та фахівців з трансплантації нирки, 23–24 вересня 2021 р.; науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню нирки,

10 березня 2022 р., Київ; науково-практичній конференції «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up-to-date», 22–23 вересня 2022 р.; SICOT 2022. 42nd. Orthopaedic World Congress, XIX з'їзд ортопедів-травматологів України, 22–24 вересня 2022 р., Дніпро; Всесвітній день нирки «Здоров'я нирок для всіх – розширення рівноправного доступу до надання нефрологічної допомоги та оптимальної практики лікування», 09 березня 2024, Київ.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційну роботу написано українською мовою, викладено на 204 сторінках основного тексту, що складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних спостережень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (210 джерел, з них 2 – кирилицею, та 208 – латиницею). Робота ілюстрована 32 таблицями і 49 рисунками. Включає 1 додаток.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія та медико-соціальне значення кісткових переломів у хворих на хронічну хворобу нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це захворювання, яке характеризується структурними та/або функціональними нирковими змінами, що тривають щонайменше три місяці [1]. ХХН належить до найбільш актуальних проблем сучасної медицини через значну поширеність, прогресуючий перебіг, часту інвалідизацію та підвищений ризик передчасної смерті [2]. Показано, що ХХН вражає від 8% до 16% дорослих людей в усьому світі, і ці показники продовжують зростати [3]. До того ж щороку мільйони хворих помирають від первинних гострих серцевих нападів, які є наслідком невизначеної раніше патології нирок [4]. Прогнозується, що ХХН стане п'ятою глобальною причиною смерті до 2040 року і другою до кінця цього століття – в деяких країнах із великою кількістю довгожителів [5, 6]. Невтішні наслідки для пацієнтів з ХХН зростають через їхню схильність до переломів кісток як складову мінерально-кісткових розладів при ХХН (МКР-ХХН) [7, 8], внаслідок підвищеної слабкості й ризику падіння [9], а також імовірності отримати травми внаслідок падіння [10]. Це особливо стосується пацієнтів із ХХН старше 65 років, у яких найвища частота переломів: 1 із 10 жінок і 1 із 20 чоловіків зазнали принаймні одного перелому протягом 3 років спостереження [11].

Згідно з численними статистичними даними частота переломів скелета в пацієнтів із ХХН значно зросла за останні десять років [12–20]. Більшість дослідників звертають увагу на пряму кореляцію між частотою виникнення переломів та МКР, ренальною остеодистрофією, остеопорозом і крихкими переломами у хворих на ХХН [21–22], зокрема переломами стегна [23, 24] та хребців [23, 25]. Цей ризик зростає для пацієнтів на діалізі в п'ять разів [24] з частотою переломів від 12 до 45 на 1000 пацієнто-років [26]. У нещодавніх

епідеміологічних дослідженнях [27, 28] показано, що ризик перелому стегна в пацієнтів із ХХН асоціюється з високим рівнем альбуміну в сечі та низьким рівнем швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Зазначають, що ризик виникнення переломів у хворих на ХХН залежить від стадії захворювання, статі, віку та етнічної належності [29]. Найнижчу ймовірність отримати перелом мають представники негроїдної раси, найвищу – європеїдної [30] зі значним переважанням частоти травматичних випадків у жіночій групі населення порівняно з чоловічою [13, 31]. Цікаво, що така закономірність аналогічна і для загальної популяції людей без ХХН [32], де відмінності в мінеральній щільності кісткової тканини та етнічні особливості в геометрії стегна, такі як довжина осі стегна, обумовлюють різницю в частоті переломів серед різних етнічних груп [33]. Ризик отримати перелом прогресивно зростає з віком та стадією ХХН [34]. Так, у пацієнтів із 3-ю і 4-ю стадіями ХХН, які перебувають на діалізі, та в пацієнтів після трансплантації нирки частота переломів від 2 до 100 разів вища порівняно з людьми тієї ж вікової категорії і статі в загальній популяції [24]. Окрім того, у пацієнтів на діалізі вдвічі вищий ризик смертності та ймовірність отримати серйозний перелом [35].

Як відомо, основною характеристикою, що визначає стійкість кістки до переломів, є міцність. Вона визначається кількома параметрами, такими як щільність та мікроархітектура структурних компонентів кісткової тканини, а також складом органічного матриксу. Сукупні дослідження показали, що високий ризик переломів у пацієнтів з ХХН є результатом комбінацій змін у кістковому та мінеральному обміні разом із класичними факторами ризику переломів, що спостерігаються в загальній популяції людей, зокрема вік, стать, цукровий діабет та використання глюкокортикоїдів [36]. При цьому розуміння відмінностей між патогенезом остеопорозу та МКР, які обтяжують ХХН, є важливим, оскільки на фоні схожої клінічної картини лікувальний супровід пацієнтів відрізняється [37]. Так, при остеопорозі спостерігають порушення ремоделювання кісткової тканини, коли процес резорбції переважає над формуванням кістки [38]. Для встановлення діагнозу

остеопорозу використовують методи вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), де «золотим» стандартом є подвійна рентгенівська абсорбціометрія [39]. Підозра на розвиток МКР-ХХН у пацієнтів ґрунтується на біохімічних параметрах, здебільшого на визначенні рівня кальцію, фосфору плазми, паратиреоїдного гормону та специфічній кістковій лужній фосфатазі [40].

Автори численних робіт стверджують, що переломів у пацієнтів з ХХН цілком можна запобігти, використовуючи алгоритми оцінки клінічних факторів ризику переломів [37, 41–44], які сукупно можна звести до тих самих порад, що й для загальної популяції людей старше 50 років [45]. Так, ризик отримати перелом зростає при недоїданні, низькому індексі маси тіла, менопаузі, сімейному анамнезі остеопорозу, захворюваннях, пов'язаних із запаленням, таких як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, хронічна обструктивна хвороба легень. Окрім того, використання глюкокортикоїдів, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну підвищують ризик переломів. Вимірювання МЩКТ рекомендовано жінкам у віці від 65 років і чоловікам 70 років за відсутності вищезазначених факторів ризику або за наявності переломів в анамнезі. Зрештою, лабораторне вимірювання деяких біохімічних маркерів мінерального та кісткового обміну, уремічних токсинів, лужної фосфатази, вітаміну К, сироваткового фосфату, кальцію, обстеження МЩКТ, кісткова гістоморфометрія вже показали свою ефективність у попередженні ризику переломів кісток у хворих на ХХН [46–49].

Таким чином, зважаючи на все вищевикладене, стає зрозумілим, що прогнозування ризику переломів у пацієнтів з ХХН має важливе значення для зниження наслідків побічних ускладнень. Отже, систематизація пацієнтів за факторами ризику допоможе у виборі потенційно найбільш корисної терапії, уникнувши можливих негативних наслідків і значних витрат на лікування [50]. Питання епідеміології та медико-соціального значення кісткових переломів у хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються

гемодіалізом, на жаль, у нашій країні не досліджувалося, а доступ до сучасних медичних технологій МКР отримано лише впродовж останніх 5 років.

1.2. Синдром мінеральних і кісткових розладів при ХХН

ХХН є глобальною проблемою здоров'я, яка вражає близько 10% населення світу [51], і більшість із пацієнтів мають підвищений ризик розвитку порушень кісткового й мінерального обміну [52]. Такі зміни призводять до комплексу уражень кісток, який раніше називали нирковою остеодистрофією (НОД). При цьому в пацієнтів спостерігається біль у кістках, розрив м'язів і сухожилів, свербіж шкіри та висока частота переломів [53]. Згодом було показано, що пацієнти з НОД також схильні до серцево-судинної кальцифікації, яка асоційована з високим рівнем захворюваності та смертності [54]. На жаль, термін НОД не охоплює цей важливий позаскелетний прояв. Тому задля усунення неточностей у 2006 році на конференції KDIGO (Організація з покращення глобальних наслідків хвороб нирок) було деталізовано класифікацію НОД та прийнято термін «системний розлад мінерального та кісткового метаболізму внаслідок хронічної хвороби нирок» (МКР-ХХН) [55]. У 2009 році цією ж Організацією опубліковано прийняті до сьогодні міжнародні рекомендації щодо оцінки, профілактики й лікування цього захворювання [56]. Відповідно до цих рекомендацій МКР-ХХН проявляється одним або комбінацією таких порушень: (i) аномалії метаболізму кальцію, фосфору, паратиреоїдного гормону (ПТГ), фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) або вітаміну D; (ii) порушення метаболізму кісток, мінералізації, об'єму, лінійного росту або міцності; (iii) кальцифікація судин або інших м'яких тканин. До того ж НОД визначається як захворювання кісток, обумовлене будь-якою зміною морфології кісток у пацієнтів з ХХН.

Механізми, що лежать в основі втрати кісткової маси і сприяють виникненню переломів у пацієнтів з ХХН, повністю ще не встановлені [8]. Класична теорія патогенезу МКР-ХХН описана в роботі [57] і досі

підтверджується й доповнюється в багатьох інших дослідженнях [58–59]. Як відомо, в нормі мінералізація кісток і гомеостаз кальцію й фосфату в крові підтримуються шляхом складної взаємодії між трьома ланками зворотного зв'язку. У цих процесах ключову роль відведено ПТГ, вітаміну D і FGF-23.

ПТГ – паратиреоїдний гормон, або паратгормон – біологічно-активна речовина, поліпептид, що складається з 84 амінокислот з молекулярною масою 94 кДа. Синтезується та розщеплюється до активної форми головними клітинами паращитовидної залози [60]. Період напіврозпаду ПТГ із сироватки крові становить близько 4 хв, а процес виведення з організму відбувається через нирки й печінку [61].

Основною функцією ПТГ є підвищення концентрації кальцію і зниження рівня фосфору в сироватці крові через три основні шляхи: кістки, нирки й тонкий кишківник (рис. 1.1) [62]. Активна секреція ПТГ може відбуватися протягом кількох секунд у відповідь на низький рівень кальцію в крові. При цьому відбувається експресія кальцієвих рецепторів паращитовидною залозою, які, зі свого боку, стимулюють продукцію ПТГ. Також синтез ПТГ стимулюється у відповідь на гіперфосфатемію і зниження рівня кальцитріолу в крові (рис. 1.2.1). Навпаки, зменшення синтезу й секреції ПТГ відбувається внаслідок гіперкальціємії, підвищеного рівня кальцитріолу та FGF-23 в крові.

На клітинах нирки і кістках ПТГ зв'язується зі специфічними рецепторами, активуючи ряд вторинних месенджерів. Це призводить до деактивації натрій-фосфатних ко-транспортерів у клітинах проксимальних каналців нирки, що спричиняє зниження всмоктування фосфату. У кістках ПТГ має два протилежні ефекти, які спільно посилюють метаболізм кісток: він стимулює як активність остеобластів (утворення кісток), так і активність остеокластів (руйнування кісткової тканини). Як наслідок, відбувається вивільнення кальцію і фосфату з кісток у кровообіг.

У нирках ПТГ виконує 3 функції щодо підвищення рівня кальцію в сироватці крові [62, 63]. Більша частина фізіологічної реабсорбції кальцію в нефроні відбувається в проксимальних звивистих каналцях і у висхідній петлі Генле. Циркулюючий ПТГ спрямований на дистальні звивисті каналці та збиральні протоки, безпосередньо збільшує реабсорбцію кальцію. Паратгормон зменшує реабсорбцію фосфату в проксимальних звивистих каналцях. Фосфат-іони в сироватці утворюють нерозчинні солі з кальцієм, що призводить до зниження вмісту кальцію в плазмі крові. Отже, зменшення вмісту фосфат-іонів спричиняє підвищення рівня іонізованого кальцію в крові. ПТГ, зі свого боку, впливає на рецептори кальцію в паращитовидній залозі, пригнічуючи продукцію ПТГ, і, в такий спосіб, завершує цикл зворотного зв'язку.



Рис. 1.1. Участь паращитовидної залози в регуляції кальцію і фосфату в нормі

Важливу участь у регуляції рівнів кальцію і фосфату в сироватці крові відіграє і вітамін D [64]. Під терміном «вітамін D» слід розуміти вітамін D2 (ергокальциферол) і вітамін D3 (холекальциферол). Активні форми вітаміну D

виникають у результаті каскаду метаболічних реакцій, починаючи з синтезу вітаміну D2 з ергостерину та вітаміну D3 з 7-дегідрохолестерину під впливом ультрафіолетового випромінювання [65]. Синтезовані в шкірі молекули гідроксильовуються до 25-гідроксивітаміну (1,25(OH)) – D3 або D2 в печінці перед подальшим 1 α -гідроксильованням у нирках до активних форм: 1,25(OH)D3 (кальцитріол) і 1,25(OH)D2 (ергокальцитріол) [66]. Незважаючи на те, що обидві молекули прийнято називати 1,25(OH)D, ключову роль у регуляції рівнів кальцію і фосфатів відіграє кальцитріол (рис. 1.2) [67]. Отже, кальцитріол бере участь у проліферації та диференціації клітин [68], покращує імунорегуляцію [69, 70], має нейропротекторну дію [71], знижує окисний стрес, має протизапальну [72, 73] та протипухлинну дію [74]. Множинна дія вітаміну пояснюється наявністю рецепторів до вітаміну D, які було виявлено практично в усіх типах клітин органів-мішеней [74, 75].

Метаболіти вітаміну D транспортуються в кров за допомогою специфічного зв'язуючого білка і з'єднуються з рецепторами вітаміну D, які експресуються в різних місцях. У тонкому кишківнику та проксимальних каналцях нирки стимуляція рецепторів вітаміну D збільшує всмоктування кальцію та фосфату [76]. Кальцитріол також може пригнічувати секрецію ПТГ, зменшуючи при цьому вивільнення кальцію і фосфату з кісток [77]. До того ж він впливає на вироблення FGF-23, який послаблює всмоктування фосфатів [77].

Регуляція дії вітаміну D відбувається в клітинах проксимальних каналців нирки за участі 1 α -гідроксилази. Активність цього ферменту стимулюється ПТГ, кальцитоніном, низьким вмістом кальцію й фосфату та інгібується його продуктами (кальцитріолом та ергокальцитріолом) і FGF-23, а також метаболічним ацидозом. Ці впливи завершують чергову серію циклів зворотного зв'язку [77, 78].

У відповідь на підвищення рівня кальцитріолу та фосфатів у крові синтезуються гормон FGF-23 клітинами кісткової тканини – переважно остеоцитами та меншою мірою остеобластами й остеокластами [79].

FGF-23 утворює комплекс із трансмембранним білком klotho, що експресується переважно нирковими канальцями [80]. Раннє зниження експресії klotho в нирках і необхідність виведення фосфату призводять до прогресуючого підвищення рівня FGF23 у сироватці крові в міру зниження швидкості клубочкової фільтрації. Надлишок FGF23 при низькому рівні klotho негативно впливає на серцево-судинну систему. Зниження концентрації кальцитріолу в крові й тенденція до гіпокальціємії внаслідок зниження всмоктування кальцію в кишечнику сприяють секреції ПТГ і гіперпаратиреозу. Ці адаптивні реакції спричиняють пошкодження кісток, проте запобігають гіперфосфатемії доти, доки швидкість клубочкової фільтрації не стане вкрай низькою. Унаслідок цього необхідно призначати обмеження фосфатів у раціоні харчування та фосфатзв'язуючі препарати для обмеження всмоктування фосфатів у кишечник і негативного впливу гіперфосфатемії відповідно [81].

Зменшення рівня фосфатів у крові завдяки FGF-23 відбувається двома шляхами: зменшує реабсорбцію фосфату клітинами проксимальних канальців нирки через натрій-фосфатний транспортер, виконуючи роль антагоніста вітаміну D, та інгібує дію ферменту 1 α -гідроксилази в нирках, пригнічуючи, в такий спосіб, синтез кальцитріолу [82]. Зниження рівня фосфату в крові веде до продукції FGF-23 в кістковій тканині, завершуючи так третій цикл зворотного зв'язку.

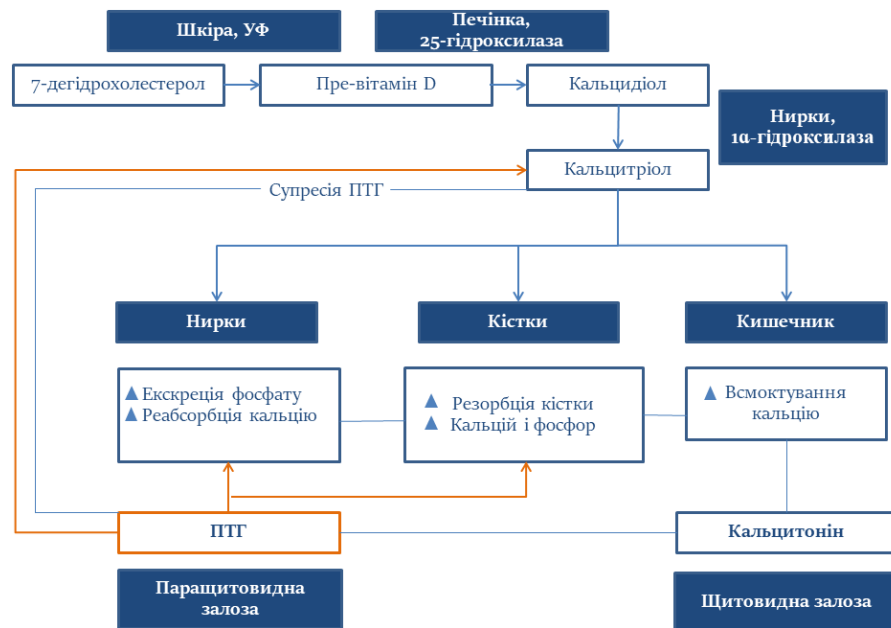


Рис. 1.2. Регуляція кальцію і фосфору вітаміном D

У нормі комплексна взаємодія між цими трьома петлями зворотного зв'язку підтримує концентрацію кальцію і фосфату в крові в межах жорстких параметрів і забезпечує відповідний метаболізм і мінералізацію кісток (рис. 1.3). У цьому контексті скелет можна розглядати як великий резервуар кальцію і фосфату, що може використовуватися для вивільнення відносно невеликої кількості цих молекул у кровообіг, які в подальшому модулюють гормон-опосередковані гомеостатичні реакції.

Отже, рушійним фактором виникнення МКР-ХХН є фізіологічна адаптація організму до порушення регуляторних механізмів гомеостазу фосфатів внаслідок зниження функції нирок [54]. Ці порушення включають затримку фосфатів через зниження їх клубочкової фільтрації і зниження чутливості каналців до гормональних впливів і нездатність регулювати виробництво кальцитріолу в результаті послаблення активності 1α -гідроксилази в ниркових каналцях у відповідь на зменшення ниркової маси [58].



Рис. 1.3. Пряма взаємодія між паратгормоном, кальцитріолом і FGF-23 в нормі

Вже на 3-й стадії ХХН ($\text{pШКФ} = 30\text{--}59 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) здатність організму виводити фосфати зменшується, що призводить до їх затримки та підвищення рівня ПТГ [83], а також зниження рівня кальцитріолу [84]. Останнє спричиняє зменшення абсорбції кальцію з кишечника та проксимальних каналців, що викликає тенденцію до гіпокальціємії, якій протидіє підвищена продукція та секреція, в кров ПТГ [85]. Підвищення рівня ПТГ і FGF23 зумовлює зниження реабсорбції фосфатів, і цей компенсаторний гіперпаратиреоз підтримує рівні фосфатів у сироватці крові в межах норми [86], доки функція нирок не знизиться до 4-ї стадії ХХН ($\text{pШКФ} = 15\text{--}29 \text{ мл/хв}$), коли здатність нирок екскретувати фосфат обмежена. У такий спосіб розвивається гіперфосфатемія [86], яка веде до зниження рівня активного вітаміну D, гіпокальціємії та розвитку вторинного гіперпаратиреозу на пізніх стадіях ХХН. Тож питання, що пом'якшує цей процес на ранніх стадіях ХХН, залишатися предметом обговорення [87].

Інші важливі ефекти прогресуючої ХХН включають:

- зниження експресії та чутливості рецептора вітаміну D у тканині паращитовидної залози, що більше стимулює вироблення ПТГ. При цьому рівень кальцитріолу в крові може підтримуватися, проте завдяки підвищенню активності паращитовидних залоз;
- зниження експресії кальцій-чутливого рецептора на паращитовидній залозі, який стимулює вивільнення ПТГ і гіперплазію паращитовидної залози;
- посилення проліферації клітин паращитовидної залози в результаті прямого впливу гіперфосфатемії.

За відсутності корекції вторинний гіперапаратиреоз призводить до посилення мобілізації кальцію з кісткової тканини, що спричиняє ослаблення кістки та переломи [88, 89]. Гіперфосфатемія впливає на остеогенні рецептори на стінках артерій, що призводить до їх трансформації в остеобластоподібний фенотип. Це зумовлює кальцифікацію м'яких тканин, зокрема серцево-судинної системи [90]. Такий процес, імовірно, посилюється додатковим впливом уремії на інгібітори кальцифікації, що розташовані на м'язових стінках кровоносних судин [91].

Втрата еластичності стінок артерій прискорює пульсову хвилю, і, як наслідок, порушує процес оксигенації в капілярному руслі, підвищує систолічний артеріальний тиск, формує гіпертрофію та діастолічну дисфункцію міокарда. З іншого боку, системне запалення, оксидативний стрес та несприятливий ліпідний профіль при уремії спричиняють формування атеросклеротичних бляшок та прискорення процесів атеросклерозу. В умовах гіперфосфатемії та підвищеного кальцій-фосфорного рівня відбувається відкладення фосфату кальцію в атеросклеротичних бляшках, стенозування та тромбоз судин, що реалізуються в інфаркт та інсульт [92].

Описані патологічні ефекти призводять до гіпертрофії паращитовидної залози, внаслідок чого знижується чутливість до модулюючих впливів.

Тож на пізніх стадіях ХХН продукція ПТГ може стати автономною з розвитком третинного гіперпаратиреозу, що призводить до прискореного руйнування кісток і кальцифікації судин навіть за умов, які зазвичай інгібують ПТГ (наприклад, гіперкальціємія). Постійне підвищення обміну й ремоделювання кістки спричиняє порушення її архітекτονіки, зниження мінералізації та міцності, що підвищує ризик і частоту переломів.

Отже, переломи кісток є основним клінічним проявом МКР-ХХН у пацієнтів з ХХН. Це спонукало KDIGO у 2017 році рекомендувати систематичне вимірювання мінеральної щільності кісток (МЩК) у пацієнтів з ХХН, оскільки це може вплинути на рішення щодо лікування [8].

1.3. Детермінанти ризику переломів при синдромі мінеральних і кісткових розладів при хронічній хворобі нирок (МКР-ХХН)

Унікальні біомеханічні властивості кістки забезпечують фундаментальну здатність скелета підтримувати рух і забезпечувати захист життєво важливих органів [93]. Одночасне забезпечення міцності, легкості, жорсткості й еластичності конструкції є можливим завдяки складному розташуванню композиційних і мікроархітектурних структур кісток, а також безперервним змінам із часом у відповідь на динамічні зовнішні та внутрішні фактори [94]. Старіння й патологічні порушення можуть вплинути на ці компоненти і, зрештою, призвести до послаблення міцності кісток та зниження стійкості до переломів.

Не беручи до уваги макроструктурних компонентів кісткової тканини, компактної та губчастої речовини, трьома основними її складовими є: фібрилярний колаген І типу (35%–45% об'єму), мінеральні зв'язки кальцію та фосфату (35%–45% об'єму) і вода (15%–25% об'єму) [95]. На сьогодні прийнято вважати, що схильність кісток до переломів обумовлена зниженням їх міцності [96]. Міцність — це комплексний фактор, що визначається інтеграцією трьох факторів: кількістю, якістю та геометрією кістки [97]. Якість кістки залежить від мікроархітектури, розміру й форми структурних

компонентів кістки та складу позаклітинного матриксу [97]. З іншого боку, у фізіологічних умовах пошкодження, які виникають, усуваються в результаті постійних взаємодоповнюючих процесів резорбції та формування кісткової тканини. Тож дисбаланс, що виникає у процесі ремоделювання, може призвести до зміни кількісної та якісної характеристики кістки, що впливає на її міцність [98]. Отже, перелом є наслідком порушення механічної міцності кістки одночасно з дією механічної сили (рис. 1.4).

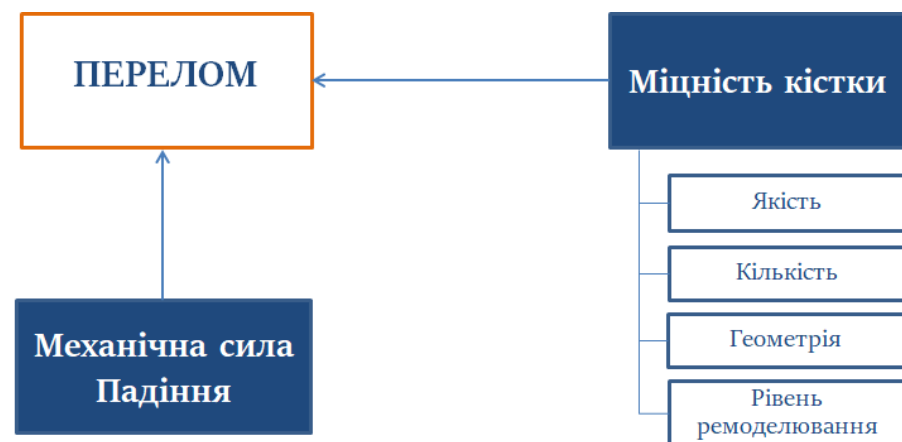


Рис. 1.4. Фактори, що впливають на ризик виникнення перелому кісток

Згідно з оновленими методичними рекомендаціями KDIGO 2017 року при діагностиці, оцінюванні та профілактиці захворювань кісток у пацієнтів з ХХН слід використовувати ті самі положення, що й для визначення остеопорозу [99]. Остеопороз, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, зробленим ще в 1994 році [100] – це метаболічне захворювання кісток, яке характеризується низькою кістковою масою та погіршенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, збільшення ризику переломів. Патогенез цього захворювання впливає з дисбалансу здатності остеокластів резорбувати кістку й остеобластів формувати її. При цьому етіологія такого дисбалансу залежить від різноманітних клінічних факторів окремого пацієнта. До факторів ризику можуть належати: гормональні зміни в результаті менопаузи, літній вік, лікування глюкокортикоїдами, різні ендокринопатії,

такі як гіпертиреоз або гіперпаратиреоз, або хронічне системне запалення. З цього приводу члени двох найбільших європейських організацій дослідників і клініцистів, які працюють у сфері опорно-рухового апарату, нефрології, трансплантології і суміжних галузях, а саме Європейського товариства кальцифікованих тканин (ECTS) та Європейської ниркової асоціації (ERA-EDTA), вважають, що ці рекомендації корисні для діагностики та лікування хворих з 1–3а стадіями ХХН, водночас стадії 3b–5–5D ХХН мають ширший спектр клінічних фенотипів, тож потребують корекції [8]. Більше того, деякі дослідники припускають [101], що зв'язок оцінки показників ризику перелому, за допомогою онлайн-калькулятора FRAX (який з 2016 року доступний і в українській версії [102]), разом зі скринінгом мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), з клінічними факторами ризику переломів є слабким для хворих на ХХН. Як відомо, FRAX – це модель прогнозування ймовірності виникнення перелому на 10 років, яка враховує 11 незалежних факторів за винятком клінічних показників ХХН, що доводить необхідність внесення уточнень в дану модель з можливими подальшими дослідженнями (табл. 1.1) [103]. На сьогодні до прогнозування ризику переломів у хворих на ХХН включено як класичні фактори ризику переломів, так і фактори, викликані комбінацією змін у кістковому та мінеральному обміні на тлі ХХН [104]. Відповідно ризик отримати перелом зростає з віком [105], при низькому індексі маси тіла та хронічному недоїданні [106], у жінок порівняно з чоловіками і в жінок у період менопаузи порівняно з жінками до менопаузи [107], за наявності остеопоротичних переломів у анамнезі батьків [108], випадків переломів в особистому анамнезі [109] при застосуванні глюкокортикоїдів, гепарину, гормонів, поточному тютюнопалінні та вживанні алкоголю в об'ємі > 3 ОД/добу, за наявності супутніх хронічних захворювань, таких як: ревматоїдний артрит, цукровий діабет I типу, недосконалий остеогенез у дорослих, гіпертиреоз, гіпогонадізм, порушення всмоктування їжі та хронічні захворювання печінки, застосування протиепілептичних препаратів та хіміотерапії; при низькому рівні альбуміну

та низькому або підвищеному рівнях ПТГ у сироватці крові, а також при дуже низькому рівні циркулюючого 25(OH)D (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Фактори ризику кісткових переломів у пацієнтів з ХХН

FRAX- калькулятор	Фактори, пов'язані з кістками		Маркери ремоделювання кісткової тканини	Нещодавно запропоновані маркери
	Аномалії МЩКТ	Порушення якості кісток		
Вік Індекс маси тіла Стать Остеопоро- тичні переломи в сімейному анамнезі Особистий анамнез попередніх переломів Тютюнопа- ління Вживання алкоголю Супутні хронічні захворювання Деякі лікарські препарати	Зниження МЩКТ (t-показник < 2,5) Зменшення кісткової маси зі змінami в мікроархі- тектурі кістки	Аномальне ремоделю- вання кісткової тканини Дефектна мінералізація, що призводить до остеомаліції Прогресуючі мікропошко- дження зі зниженою стійкістю до ударів Зниження еластичності та підвищення крихкості кісткової тканини	ПТГ Лужна фосфатаза Фосфат Вітамін D (25(OH)D)	Уремичні токсини Використання варфарину Низький рівень вітаміну К Використання інгібіторів протонної помпи

Низький рівень альбуміну Низький або підвищений рівень ПТГ Дуже низький рівень циркуляції 25(OH)D		внаслідок підвищеного зшивання кінцевих продуктів глікації		
--	--	---	--	--

1.3.1. Інструментальні підходи прогнозування переломів у хворих на ХХН

Зниження щільності кісткової тканини розглядають як вагомий фактор виникнення переломів кісток (табл. 1.1), де клінічним стандартом прогнозування ризику в загальній популяції залишається вимірювання кісткової маси за допомогою двохенергетичної абсорбціометрії (DXA) [110]. Використання ж DXA для пацієнтів з ХХН довго було суперечливим через частий сколіоз, остеоартрит у поперековому відділі хребта та наявність кальцифікатів судин або суглобів, які можуть завищувати значення МЩКТ у таких хворих [110]. Проте в 2017 році, на основі низки досліджень [111–114], KDIGO таки рекомендувала використання даного методу із застосуванням загальноприйнятих значень t-показника вимірювання МЩКТ для прогнозування ризику переломів у хворих на ХХН, зокрема із 3–5D стадіями захворювання та після трансплантації нирки [99, 115].

Поряд з вимірюванням рівня МЩКТ метод DXA успішно застосовують для дослідження геометрії шийки стегнової кістки, аналізу структури стегна та для оцінки якості трабекулярної кісткової тканини (ОТК). Численними дослідженнями виявлено зв'язок між ризиком отримання перелому та зміною в геометрії стегна, що проявляється в потоншенні кори та збільшенні довжини осі стегнової кістки в загальній популяції людей [116–118]. Проте наразі немає

достатньо клінічних даних щодо використання цього показника як критерію ризику перелому у хворих на ХХН [119].

У комбінації з показником щільності кістки нещодавно запропоновано використовувати ОТК – міру кісткової структури, що пов'язана з мікроархітектурою кісткової тканини [120]. Аналіз показника ґрунтується на варіації сірих відтінків і амплітуді щільності пікселів рентгенівського зображення, що дає можливість аналізувати губчасту структуру відповідно до різних статистичних властивостей пікселів щодо щільності. Внаслідок цього обчислюється показник, що сильно корелює з 3D-параметрами проєктованої трабекулярної кістки. Метод надає глобальну оцінку якості кісткової тканини [121]. Припускають, що ОТК можна використовувати незалежно від основних клінічних факторів ризику або МЩКТ для прогнозування переломів як у загальній популяції людей [122], так і для хворих зі зниженою функцією нирок [111, 122, 123].

Вимірювання МЩКТ за допомогою DXA недостатньо для оцінки ризику переломів, частково через слабку здатність розрізнення кортикальної та трабекулярної кісток. Крім геометрії кістки, міцність кісток значною мірою залежить від кількості та якості кортикальної кістки, яка дуже змінюється при ХХН. За допомогою звичайної кількісної комп'ютерної томографії (ККТ) деяким дослідникам вдалося виявити порушення трабекулярної кістки у хворих з 2–4 стадіями ХХН, що пояснює високий ризик переломів у цих пацієнтів ще до появи вторинного гіперпаратиреозу [124]. Окрім того, ККТ стала більш чутливим методом визначення втрати кісткової тканини порівняно з вимірюванням МЩКТ за допомогою DXA, оскільки дозволяє виявити більшу кількість пацієнтів (51,3% проти 38,5%), схильних до переломів [125]. Апарати ККТ високої роздільної здатності, такі як SCANCO Medical AG (Брюттізеллен, Швейцарія), дозволяють досліджувати МЩКТ, мікроархітектуру кісткової тканини та окремо вимірювати кортикальну і трабекулярну кістку, що допомагає визначити основні механізми втрати кісткової тканини [126]. До того ж завдяки фазово-

контрастному синхротронному випромінюванню з більш високою роздільною здатністю від 10 мкм до 10 нм можна глибоко аналізувати кістковий матрикс, в тому числі властивості колагену й мінералів, а також лакуни остеоцитів і мережу каналців [127]. Незважаючи на значну перевагу таких інструментальних підходів, великим недоліком є їх низька доступність та брак даних щодо їх переваги порівняно з DXA [128].

Для виключення атипової або несподіваної патології кісток, зокрема й порушення мінералізації кісток у пацієнтів з ХХН, рекомендують використовувати гістоморфометрію [99], де «золотим стандартом» визначення якості кістки є біопсія гребеня клубової кістки з подвійною тетрацикліною міткою [129]. Класично, до гістологічних аномалій МКР-ХХН належать: гіперпаратиреоїдна остеодирофія, адинамічна хвороба кісток, остеомалія та змішана уремична остеодистрофія [130]. Запровадження біопсії кістки в діагностику остеомалії є вагомим внеском, оскільки її неможливо виявити за допомогою циркулюючих біомаркерів. Перша згадка про остеомалію зафіксована при дослідженні впливу високої концентрації алюмінію ще в 1970-х роках [131]. На сьогодні ця причина є рідкістю в розвинених країнах, проте остеомалія досі спостерігається в пацієнтів, які перебувають на довготривалій діалізній терапії [132, 133].

Як дослідницький інструмент гістоморфометрія кісток внесла величезний внесок у розуміння біології кісток, здійснила революцію у вивченні механізму дії різних методів лікування та забезпечила вирішальне розуміння несприятливих ефектів лікарських засобів [134]. Проте використання такого підходу має свої обмеження щодо спеціалізованої підготовки (досвід у заборі матеріалу, інтерпретація результатів біопсії кістки), інвазивності самої процедури і пов'язаного із цим больового відчуття [135]. До того ж біопсія кістки надає інформацію про її якість лише в ділянці забору матеріалу в певний момент часу і мало інформує про стан кортикальної кістки [136].

1.3.2. Маркери ремоделювання кісткової тканини

На сьогодні серед численних маркерів ремоделювання кісткової тканини, які пропонуються, наприклад, для прогнозування й корекції лікування переломів у хворих на остеопороз, жоден з біомаркерів кісток не є ідеальним, з точки зору критерію обміну кісткової тканини при ХХН. До ідеального біомаркера можна віднести показник, що не піддається значній добовій метаболічній деградації, не накопичується у процесі зниження рШКФ, не виводиться в результаті діалізу, легко визначається за допомогою доступних методів діагностики та має визначений спектр референтних значень [137]. Незважаючи думку більшості дослідників, що найкращим показником ремоделювання кісткової тканини при ХХН є ПТГ [138, 139], рекомендації KDIGO 2017 року щодо лікування МКР-ХХН додатково включають контроль за сироватковими рівнями кальцію, фосфору й лужної фосфатази (ЛФ), починаючи з G3a стадії ХХН [140].

Недавно було показано, що як занадто низькі, так і високі рівні сироваткового фосфату (Р) пов'язані з порушенням мінералізації кісток і підвищеним ризиком переломів. Розрізняють прямий і непрямий вплив Р на метаболізм кісток [141, 142]. Прямий ефект включає дію Р на диференціювання, проліферацію та апоптоз остеобластів, що зумовлює резорбцію кісткової тканини та спричиняє втрату мінерального вмісту кістки [143]. Експериментальні дослідження показали, що висока концентрація неорганічного фосфату в культуральних середовищах інгібує утворення нових остеокластів, а також пригнічує резорбцію кістки зрілими остеокластами. Цей ефект опосередковується кількома механізмами: надмірною стимуляцією експресії мРНК остеопротегерину без впливу на мРНК рецепторного ліганду для активації ядерного фактора каппа В (RANKL), прямим впливом на клітини-попередники остеокластів та прямою індукцією апоптозу остеобластів [141]. У дослідях на тваринах продемонстровано прямий вплив Р одночасно на втрату кісткової маси та кальцифікацію судин [142, 143]. При застосуванні безкальцієвих фосфор-

зв'язуючих речовин покращується ремоделювання кістки, що проявляється в стимуляції формування кісткової тканини [144]. Також виявлено наявність зворотного зв'язку між рівнем Р у сироватці крові чоловіків та рівнем МЩКТ поперекового відділу хребта [145]. При цьому доведено, що кожне підвищення концентрації Р у сироватці крові пацієнтів із ХХН на 1 мг/дл збільшує ризик госпіталізації з приводу перелому на 12% [146]. Навпаки, високий ризик переломів кісток у пацієнтів після трансплантації нирки асоціюється з низьким рівнем фосфатів у сироватці крові [147].

Непрямий вплив Р проявляється через стимуляцію інших молекул, таких як ПТГ, FGF23, та зниження вітаміну D, які, зі свого боку, мають прямий вплив на метаболізм кісток, у тому числі остеопротегерин [141].

Труднощі з виведенням Р через нирки в пацієнтів з ХХН стимулюють збільшення вмісту FGF23 [148]. FGF23 переважно виробляється остеоцитами і остеобластами. Основна фізіологічна активність FGF23 спостерігається в нирках, де відбувається стимуляція екскреції фосфатів із сечею і пригнічується синтез кальцитріолу. Також FGF23 відіграє ключову роль у регуляції мінералізації кісток. У пацієнтів із 5D стадією ХХН МЩКТ не корелює з рівнем FGF23 у сироватці крові [149]. Проте високі рівні FGF23 і низькі рівні klotho були виявлені у хворих на ХХН із переломами та в пацієнтів з ХХН, обтяженим цукровим діабетом 2-го типу, порівняно з контрольною групою [150]. Припускають, що високий рівень FGF23 у пацієнтів з ХХН сприяє втраті кісткової тканини через α -klotho-залежний механізм і в результаті стимуляції інгібітора Wnt, який впливає на Dkk1 остеобластів [151]. Загалом клінічні дані щодо прямого впливу FGF23 на мінералізацію кісток і ризик отримати перелом пацієнтам з ХХН доволі суперечливі, що свідчить про необхідність додаткових досліджень і цьому напрямі.

Як відомо, збільшення рівня FGF23 призводить до зниження вмісту вітаміну D, що підвищує рівень ПТГ [152]. Ці закономірності спостерігаються вже на ранніх стадіях ХХН при рШКФ 60 мл/хв/1,73 м² [153]. Разом із лужною

фосфатазою ПТГ є молекулою, яка найкраще характеризує гістоморфометрію кісток. Завдяки більшості перехресних досліджень виявлено зворотний зв'язок між рівнем сироваткового ПТГ і показником МЩКТ у пацієнтів із ХХН [154–156]. Зокрема, показано [157], що визначення рівня ПТГ у сироватці крові допоможе виявити МКР на ранній стадії ХХН. Дослідники також вказують на наявність прямої кореляції між високим рівнем сироваткового ПТГ і кальцифікацією судин та серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів із ХХН [158].

Порушення метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з ХХН супроводжується як підвищенням, так і зниженням рівня сироваткового ПТГ. При адинамічній хворобі кісток у більшості хворих на ХХН спостерігається зменшення рівня ПТГ у сироватці крові до показників нижче 150 пг/мл [159], а в пацієнтів із вторинним гіпаратириозом рівень ПТГ може перевищувати 800 пг/мл [88]. Виявлено, що високі значення ПТГ у сироватці крові корелюють із втратою кортикальної кістки, збільшуючи ризик переломів, особливо в жінок, які перебувають на гемодіалізі [160]. Високий рівень ПТГ при нормальному або високому рівнях Р у сироватці крові призводить до порушення мікроархітектури кістки [161], спричиняє виникнення та прогресування кальцифікації судин [162].

Деякі дослідники вважають, що ЛФ може виявитися кращим біомаркером МКР-ХХН, ніж ПТГ, оскільки вона менш біологічно варіабельна [163], водночас період напіввиведення ПТГ – 2–4 хвилини, для ЛФ він становить 1,5–2,3 дня, а для печінкової ізоформи ЛФ – 59 днів. Це особливо важливо для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі: враховуючи мінливість ПТГ, для оцінки гомеостатичної точки необхідно здійснити 26 вимірювань зразків ПТГ, а для визначення достовірного значення ЛФ крові знадобиться до чотирьох виборок [164]. Окрім того, варто відзначити й аналітичну варіабельність отримання даних при проведенні лабораторної діагностики. У результаті відсутності стандартизації між комерційними клінічними лабораторіями медіана зміщення результатів

вимірювання рівня ПТГ становить від 44,9 до 123% [165]. У наш час для вимірювання рівнів ЛФ використовують стандарти хімічних реагентів для автоматизованих біоаналізаторів.

У рекомендаціях KDIGO щодо покращення глобальних результатів захворювання нирок немає порад стосовно того, чи потрібно вимірювати рівень 25(OH)D у сироватці крові, та який оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із ХХН [166]. Як і ПТГ, вміст вітаміну D, який зазвичай оцінюють шляхом вимірювання концентрації 25(OH)D у сироватці крові імунохімічними методами або за допомогою рідинної хроматографії, також має варіабельність лабораторних даних. Отримані результати вмісту 25(OH)D можуть коливатися в діапазоні 10%–20%, що може значно вплинути на прийняття клінічного рішення щодо пацієнта [167].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові нижче 30 нмоль/л свідчить про дефіцит вітаміну D [168]. За даними Інституту медицини, для оптимального здоров'я кісток рівень 25(OH)D у сироватці крові має перевищувати 50 нмоль/л [169], хоча для пацієнтів із ХХН ці значення залишаються невідомими [167]. При концентрації 25(OH)D у сироватці крові нижче 30 нмоль/л спостерігалось виникнення дефектів у мінералізації кісток у пацієнтів з переломом стегна, про що свідчать дані біопсії кісткової тканини [170]. У роботі [171] показано позитивний зв'язок між вмістом сироваткового 25(OH)D на рівні близько 50 нмоль/л та показником МЩКТ стегнової кістки. При дослідженні впливу вживання добавок вітаміну D в дозі 400 МО/добу за участю 2 578 осіб у віці > 65 років виявлено середнє збільшення МЩКТ шийки стегна більш ніж на 2% за 2 роки [172]. Однак це не зменшило частоту переломів стегна та інших переломів [173]. Вживання вітаміну D в дозі 800 МО/добу та кальцію в дозі 1 200 мг/добу сприяло значному зниженню частоти переломів стегна та інших переломів [174]. Інститут медицини (ІОМ, США) рекомендує вживати добавки холекальциферолу в дозі не менше ніж 600 МО/добу для дорослих і 800 МО/добу для всіх людей у віці 70 років і старше [169].

1.3.3. Додаткові маркери прогнозування ризику переломів

Окрім вищезгаданих маркерів ризику виникнення переломів у пацієнтів з ХХН, дослідники розглядають й інші показники. Серед них: використання інгібіторів протонної помпи, уремичні токсини (УТ), низький рівень вітаміну К та використання варфарину. Найбільш зрозумілою, ймовірно, в ролі предиктора перелому є пропозиція використання УТ, накопичення яких, як відомо, відбувається в процесі прогресування ниркової недостатності. Відносно недавно стало зрозуміло, що УТ поряд з мінеральними кістковими розладами спричиняють аномалії кісток у пацієнтів з ХХН, внаслідок чого погіршується якість кісток, що може призвести до остеопорозу. Такий патологічний стан запропоновано називати «уремічний остеопороз» [175]. Уремичні токсини, такі як індоксилсульфат і п-крезил сульфат, знижують експресію рецептора ПТГ, а також індуковану ПТГ продукцію циклічного аденозин-3',5'-монофосфату в остеобластах. Ці речовини можуть мати набагато більший вплив на виникнення переломів, ніж аномалії кісток, спричинені МКР-ХХН у пацієнтів із ХХН [176]. У зв'язку з тим, що уремічний остеопороз є відносно новою концепцією кісткових розладів, на сьогодні проведено доволі мало досліджень у цьому напрямі. Так, було знайдено лише одне клінічне дослідження на тему, в якій вивчали асоціацію між вмістом УТ (триметиламін-N-оксидом, індоксисульфатом, п-крезил сульфатом, п-крезил глюкуронідом, індол-3-оцтовою кислотою, гіпуровою кислотою та 3-карбокси-4-метил-5-пропіл-фуранпропіоною кислотою) та МЩКТ після трансплантації нирки [177]. У цій роботі, на відміну від результатів досліджень на тваринах, не знайдено потенційного зв'язку між концентраціями УТ у сироватці крові пацієнтів та показниками МЩКТ або виникненням остеопоротичних переломів. Тож необхідно провести більше подібних досліджень в цьому напрямі, щоб зробити остаточний висновок щодо ролі УТ як маркерів ризику виникнення переломів у пацієнтів з ХХН.

Інгібітори протонної помпи (ІПП) – клас препаратів, які інгібують кислотність і призначаються як супутнє лікування, особливо пацієнтам літнього віку для запобігання стресовим виразкам та/або шкідливим побічними ефектам, пов'язаним із застосуванням ліків стосовно шлунково-кишкового тракту [178]. Хоча загалом ІПП розглядаються як препарати з низьким ризиком, в обсерваційних дослідженнях було виявлено розвиток побічних ефектів у загальній популяції людей і хворих на гемодіалізі. У загальній популяції людей несприятливі наслідки були через захворювання нирок, гіпомагніємію, дефіцит вітаміну В12, інфекцію *Clostridium difficile*, пневмонію та переломи стегна [179]. Встановлено взаємозв'язок між використанням ІПП та ризиком розвитку хронічної ниркової недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом [180] і без нього [181]. У роботі [182] показано, що регулярне застосування ІПП збільшувало ризик перелому стегна на 36% у жінок в постменапаузі, який був нівельований через 2 роки після припинення використання ІПП. У пацієнтів з ХХН, особливо тих, хто перебуває на гемодіалізі, застосування ІПП пов'язано зі змінами електролітного й мінерального складу та параметрів кісткової тканини, зокрема гіпомагніємію, гіперфосфатемію, кальцифікацію артерій та зниження щільності кісткової тканини [182–186]. Тож підвищений ризик перелому, пов'язаний із застосуванням ІПП серед пацієнтів з ХХН, є біологічно правдоподібним.

Зниження мінеральної щільності кісток і збільшення частоти переломів кісток серед пацієнтів з нирковою недостатністю було зафіксовано серед тих, хто приймає варфарин для зниження процесів згортання крові та для профілактики інсульту. Як відомо, варфарин – це антикоагулянт непрямої дії, похідне кумарину, антагоніст вітаміну К. Він інгібує синтез вітамін-К-залежних факторів згортання крові: II, VII, IX і X. Прямо залучений у процес формування кісткової тканини [187] вітамін К, а вірніше зниження його рівня, бере участь у формуванні остеопорозу [188]. Хоча розвиток останнього за допомогою варфарину повністю не доведений,

гістоморфометричний аналіз зразків кісткової біопсії показав, що в результаті приймання варфарину відбувається порушення процесів кальцифікації кісток, підвищується метаболізм кісток, знижується об'єм кістки, що може супроводжуватися легким фіброзом [189]. Отже, варфарин підвищував смертність, спричиняв кровотечі та інфаркт міокарда в пацієнтів, які перебували на діалізі [190, 191]. Тож це вимагає негайного перегляду використання такого антикоагулянту в пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

1.4. Лікування переломів у пацієнтів з ХХН та їх профілактика

Рекомендації щодо лікування переломів у пацієнтів із ХХН більше ґрунтуються на клінічному досвіді, ніж на науково підтверджених дослідженнях [37]. Прийнято вважати, що в пацієнтів з ХХН від 1-ї до 3-ї стадій профілактика переломів не відрізняється від такої, як у пацієнтів з остеопорозом [191]. При безпосередньому лікуванні переломів у хворих на ХХН рекомендується провести вимірювання МЦКТ і здійснити глибокий аналіз маркерів ремоделювання кісткової тканини: сироваткових рівнів ПТГ і ЛФ (рис. 1.4.1). Низький рівень 25(ОН)D у сироватці крові при довготривалій гіпокальціємії і високий рівень лужної фосфатази може свідчити про наявність остеомалії [192]. У більшості пацієнтів в разі своєчасної терапії активними метаболітами вітаміну D вдається контролювати вторинний гіперпаратиреоз та запобігати подальшим ускладненням [172]. Фундаментально терапія вітаміном D передусім спрямована на корекцію сироваткових рівнів кальцію та фосфору, а потім на рівень ПТГ у крові [173, 174]. Однак його вплив на поліпшення показника МЦКТ або зменшення частоти переломів незначний, водночас бісфосфонати й денозумаб є більш ефективними інтервенційними засобами для попередження ризику переломів. У випадку стійкої та неконтрольованої гіперкальціємії, гіперфосфатемії та високого рівня ПТГ у сироватці крові, а також при прогресуванні кальцифікації судин, кальцифікації, множинних переломах скелета

та серцевих ускладненнях слід розглянути проведення субтотальної хірургічної паратиреоїдектомії (рис. 1.5).

Окремему увагу слід приділяти пацієнтам з низьким рівнем ПТГ у сироватці крові. Для забезпечення належної функції кісткових клітин рекомендується відновити рівень ПТГ до значення в «2–9 разів». Цього можна досягти шляхом зменшення навантаження кальцієм або за допомогою дієти, або зниженням вмісту кальцію в діалізаті [38].

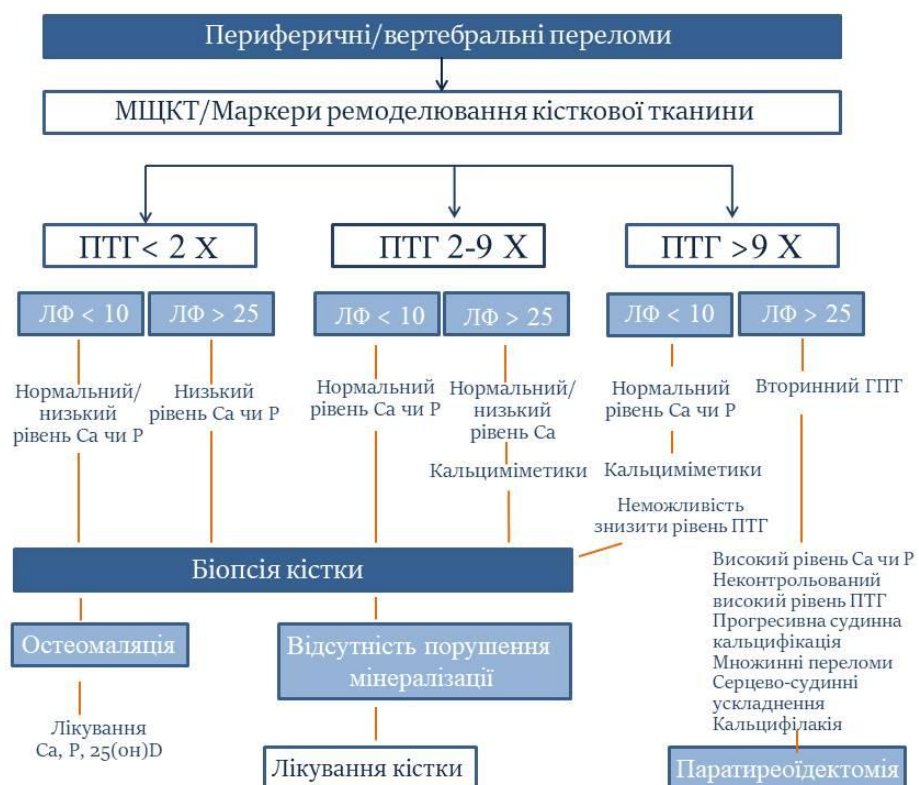


Рис. 1.5. Схема лікування переломів кісток у хворих на ХХН (адапт. з [37, 38])

Хірургічне лікування переломів у пацієнтів з ХХН слід планувати індивідуально відповідно до стану пацієнта з детальною передопераційною оцінкою ризику [193]. Статистичні дані, наведені в розділі 1.1, свідчать про невітніші наслідки для пацієнтів з нирковою недостатністю при переломах хребців чи стегнової кістки. Останні зазвичай є серйозною проблемою для хірургів через несподіваний характер, що обмежує кількість часу для

оптимізації загального стану пацієнта до операції. Основними принципами оперативного методу в загальній популяції людей є якомога раннє втручання після випадку перелому та ранній початок реабілітаційних заходів. Вибір правильного підходу до лікування – один із найважливіших етапів, оскільки від нього залежить не лише час зрощення перелому, але й відновлення функції кісткового елемента. В ідеалі оперативне лікування повинно проводитися протягом перших 24 годин [193]. Операція через 24 години підвищує ймовірність передопераційних ускладнень, таких як тромбоемболія легеневої артерії, пневмонія, тромбоз глибоких вен, інфекції сечовивідних шляхів та пролежні. Численними дослідженнями показано, що коли операція відкладається більш ніж на 48 годин, ризик летального результату значно зростає. Однак у дослідженні [194] показано, що відкладення операції на кілька днів не впливає на частоту післяопераційних побічних явищ. Оперативне лікування переломів у пацієнтів з ХХН ускладнюється необхідністю відновитися перед операцією для уникнення погіршення стану від хірургічної процедури [195]. Тому важливо знайти баланс між термінами операції та фізичним станом такого пацієнта.

У той час як переломи стегна рідко залишаються недіагностованими, до 28% [196] вертебральних переломів протікають безсимптомно або з легким болем [197]. Клінічні результати після лікування переломів у пацієнтів, які перебувають на хронічному гемодіалізі, часто погіршуються такими ускладненнями: гематома рани, тривалий дренаж, інфекція, відмова імплантату та незрощення [195]. Пацієнти, які перебувають на діалізі, часто мають порушений електролітний баланс і частіше страждають на анемію, що збільшує ризик зараження. Остеодистрофія та остеопороз нирок також можуть призвести до біологічної та механічної недостатності після хірургічного лікування перелому стегнової кістки [198]. Тому командний підхід із залученням експерта-нефролога та ортопеда є важливим для зменшення ускладнень та ранньої смертності. Використання препаратів для

лікування остеодистрофії нирок також може допомогти покращити результати після переломів.

У консервативній терапії вдалося досягти певних успіхів у зниженні частоти переломів у пацієнтів з низьким показником МЩКТ. Лікування ралоксифеном, бісфосфонатами й терипаратидом, яке застосовується до пацієнтів без ХХН, прийнятне для профілактики виникнення переломів у хворих на ХХН з рШКФ вище ніж $30 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$, якщо не спостерігається підвищення рівня Р та/або ПТГ у сироватці крові та після корекції рівня 25(ОН)D. При призначенні терапевтичного лікування пацієнтам з нирковою недостатністю та остеопорозом слід керуватися стадіями ХХН та стежити за рівнем мінеральних біомаркерів (табл. 1.2) [203].

Як видно з табл. 1.2, найбільш проблематичним класом препаратів при лікуванні остеопорозу в пацієнтів з ХХН, ймовірно, є бісфосфонати. Усі бісфосфонати після внутрішньовенної ін'єкції або перорального введення виводяться з організму через нирки. У такий спосіб, накопичення таких препаратів у кістках пацієнтів із прогресуючою стадією ХХН відбувається швидше, ніж у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Це пов'язано з раннім розвитком адинамічного захворювання кісток. Окрім того, бісфосфонати зазвичай не призначаються пацієнтам із 4-ю стадією ХХН або при ШКФ $< 35 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ через відсутність достатніх клінічних даних стосовно безпечного застосування цих препаратів [47]. Етидронат іноді викликає підвищення рівня Р у сироватці крові. Тому цей препарат протипоказаний для лікування остеопорозу в пацієнтів із захворюваннями нирок. Алендронат [200, 201] та ризедронат [201] можна призначати з обережністю, якщо кліренс креатиніну $\geq 35 \text{ мл/хв}$, але не пацієнтам із кліренсом креатиніну $< 35 \text{ мл/хв}$. Внутрішньовенні ін'єкції ібандронату жінкам у постменопаузі з остеопорозом показали рівень безпеки, який можна порівняти з алендронатом, лише з незначними змінами рівня креатиніну сироватки крові [202]. Проте його слід обережно вводити пацієнтам з рШКФ $\leq 30 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$. Мінодронову кислоту також слід з обережністю застосовувати пацієнтам із прогресуючою

ХХН, а також пацієнтам на підтримуючій діалізісній терапії [203]. Золедроновна кислота – це бісфосфонат для внутрішньовенного введення, схвалений у всьому світі для лікування первинного або вторинного остеопорозу і протипоказаний пацієнтам із ХХН з рШКФ ≤ 35 мл/хв/1,73 м² [204].

Таблиця 1.2

Використання терапевтичних засобів для лікування остеопорозу
у хворих на ХХН

Терапевтичні агенти	Швидкість клубочкової фільтрації		ХХН-5D
	≥ 35 мл/хв/1,73 м ²	< 35 мл/хв/1,73 м ²	
Аспартат кальцію	Протипоказання	Протипоказання	Застосування при моніторингу рівнів кальцію
Альфакальцидол, кальцитріол	Корекція дози залежно від стану пацієнта		
Елдекальцитол	Моніторинг за концентрацією кальцію в сироватці крові		
СМРЕ (ралоксифен, базедоксифен)	Обережне застосування	Обережне застосування	Обережне застосування
Бісфосфонати	Обережне застосування	Протипоказання	Протипоказання
Алендронат	Обережне застосування	Протипоказання	Протипоказання
Ризедронат	Обережне застосування	Протипоказання	Протипоказання
Мінодроновна кислота	Обережне застосування	Протипоказання	Протипоказання
Ібандронат	Обережне застосування	Протипоказання	Протипоказання
Етидронат	Протипоказання	Протипоказання	Протипоказання

Елкатонін	При остеопоротичних болях використовувати в нормальних дозах		
Деносумаб	Моніторинг за гіпокальціємією у пацієнтів із тяжкою нирковою дисфункцією		
Теріпаратид	Обережне застосування	Обережне застосування	Обережне застосування

Жінкам літнього віку зі схильністю до розвитку остеопорозу, що супроводжується зменшенням м'язової маси, перед призначенням будь-яких препаратів важливо точно оцінити функцію нирок шляхом розрахунку рШКФ, навіть якщо рівень креатиніну в сироватці крові є нормальним. Селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) слід призначати з обережністю, оскільки є загроза подовження періоду їх напіввиведення з плазми крові в пацієнтів із ХХН [204, 205]. Проте вважають, що СМРЕ у жінок в постменопаузі порівняно з бісфосфонатами не викликають надмірного інгібування обміну кісток та відновлюють метаболічний стан кісткової тканини до такого в пременопаузі [206]. СМРЕ протипоказані пацієнтам із супутнім венозним тромбозом або таким в анамнезі та пацієнтам з нефротами.

При зниженні функції нирок зменшується екскреція кальцію (Са) і Р. Препарати активного вітаміну D підвищують рівні Са і Р у крові, індукуючи при цьому ниркову й ектопічну кальцифікацію. Тож необхідно обережно призначати активний віамін D, оскільки підвищення Са в сироватці крові відбувається без одночасного збільшення екскреції кальцію із сечею, а критична гіперкальціємія може бути спровокована через кілька місяців після введення вітаміну, що потенційно може погіршити функцію нирок у пацієнтів із ХХН перед діалізом та викликати коматозний стан. Елдекальцитол слід обережно призначати пацієнтам із ХХН із початковою дозою 0,75 мкг/добу, оскільки цей препарат має більш потужний ефект підвищення рівня Са та Р у сироватці, ніж звичайні активні препарати вітаміну D [207]. Також необхідно обережно застосовувати теріпаратид з огляду на можливе

підвищення рівня Са в сироватці крові [208]. Показано ефективну дію деносумабу в зменшенні ризику переломів у хворих зі зниженою функцією нирок [209], однак він може викликати гіпокальціємію в таких пацієнтів [210]. Тому для її попередження слід провести превентивне введення активного вітаміну D перед початком лікування деносумабом.

Незважаючи на велику кількість препаратів, медикаментозні стратегії у хворих, які лікуються гемодіалізом, обмежені.

Водночас однозначної відповіді на питання, як корекція мінеральних розладів та вторинного гіперпаратиреозу впливає на частоту переломів кісток та результати лікування переломів кісток у хворих, які лікуються гемодіалізом, на сьогодні немає.

Наведені дані представлені в таких основних роботах:

1. Dudar S. L. Fractures in patients with chronic kidney disease. P. 88–96. Doi: [doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Загальні клініко-лабораторні методи обстеження.

Дизайн дослідження подано на рис. 2.1.

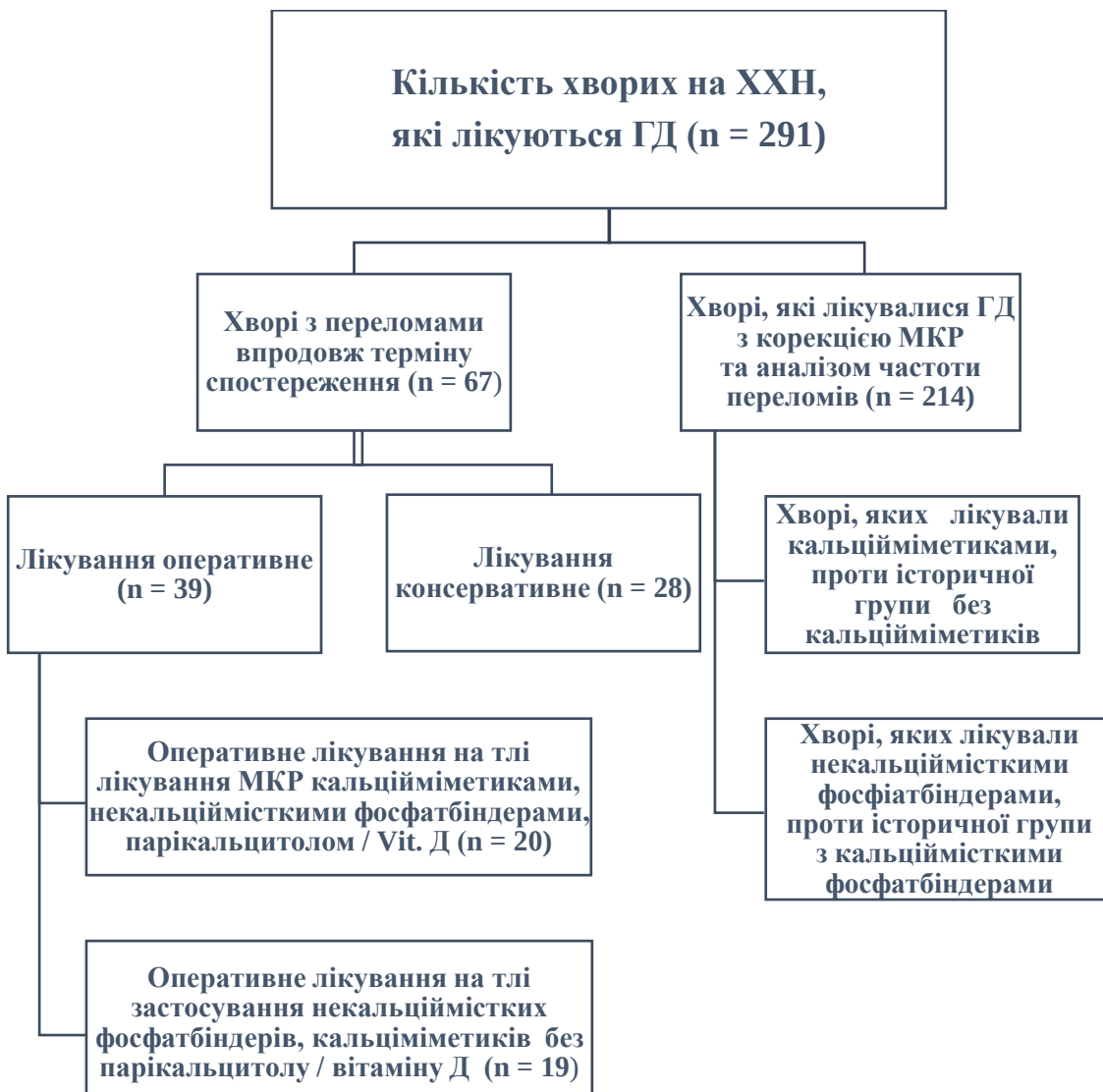


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Для вирішення поставлених завдань у дослідження включили 291 пацієнта з ХХН V стадії, які лікувалися в ортопедо-травматологічному центрі, що є клінічною базою Кафедри ортопедії і травматології № 2 Національного інституту охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика,

гемодіалізному відділенні НПОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП «КМЦ нефрології та діалізу».

Критерієм включення в дослідження була наявність ХХН V стадії з та без переломів кісток, лікування ГД. Усі хворі підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: пацієнти віком до 18 років; пацієнти, які мають ХХН I–IV стадій та ХХН V стадії, які не отримують лікування ГД; пацієнти з ХХН V стадії, які лікуються перитонеальним діалізом, з трансплантацією нирки; незгода пацієнта на участь у дослідженні; пацієнти з тривалістю лікування ГД менше ніж 3 місяці; пацієнти, які мають ураження кісток, не пов'язані з ХХН (первинний гіперпаратиреоз, множинна мієломна хвороба), патологію паращитовидних залоз, не пов'язану з ХХН, онкологічні захворювання, лікування в минулому статевими гормонами, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі, хронічну серцеву недостатність III–IV функціональних класів (за класифікацією NYHA), рівень гемоглобіну < 70 г/л; гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж трьох місяців до початку аналізу; трансплантація нирки в анамнезі; гостра та хронічна печінкова недостатність; психічні розлади.

Діагноз захворювання зазвичай встановлювали на основі анамнестичних даних і результатів клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, біопсії нирки, виконаних у попередні роки.

Розподіл хворих за віком та статтю подано в табл. 2.1, рис. 2.2.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих, які були включені у дослідження за статтю та віком

Стать	Вікова група												Разом (n = 291)	
	20–25		26–35		36–45		46–55		56–65		> 66			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	10	3,43	19	6,5	35	12,0	40	13,7	35	12,2	21	7,2	160	54,98
Жінки	11	3,78	20	6,8	20	6,8	33	11,34	29	9,96	18	6,2	131	45,02

Дані рис. 2.2 показують, що найбільше хворих було віком від 36 до 65 років, максимальний вік – 83 роки. З числа обстежених чоловіки склали 160 осіб (54,94%), жінки – 131 особи (45,01%). У віковій групі до 35 років та старше 66 років гендерних відмінностей не простежується, а у віці 39–65 років – переважали чоловіки ($p > 0,05$). Середній вік хворих досліджуваної когорти становив $49,4 \pm 14,03$ років та не мав статистично значущих відмінностей залежно від статі ($51,77 \pm 15,67$ проти $48,46 \pm 13,69$ жінок та чоловіків відповідно; $p = 0,1088$).

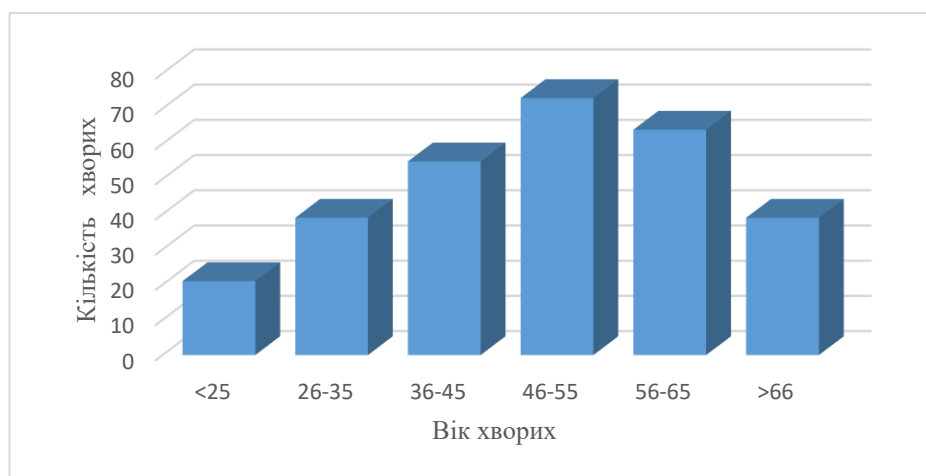


Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих за віком

У структурі захворювань, що призвели до хронічної хвороби нирок V стадії та лікування хворих гемодіалізом переважав хронічний гломерулонефрит – у 88 хворих, аутосомний домінуючий полікістоз нирок (АДПН) – у 31 хворого; хронічний пієлонефрит – у 46 хворих; ЦД -1 типу ($n = 7$) та 2 типу ($n = 62$), діабетична нефропатія – у 69 хворих; гіпертензивна нефропатія – у 49 пацієнтів. У 8 пацієнтів були інші хвороби нирок, в тому числі і невиясненої етіології ($n = 8$) – табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих, які були включені в дослідження за нозологією
первинного ураження нирок

Первинне захворювання нирок	Кількість пацієнтів	
	ГД (n = 291)	
	Абс.	%
Хронічний гломерулонефрит	88	30,2
Хронічний пієлонефрит	46	15,8
Полікістозна хвороба нирок (АДПН)	31	10,65
Діабетична нефропатія	69	23,71
Гіпертензивна нефропатія	49	16,4
Інші	8	2,7

Як свідчать дані табл. 2.2 та рис. 2.3, найпоширеніша причина ураження нирок серед досліджуваних пацієнтів – це гломерулонефрит – у 30,2% випадків. Наступні за частотою – діабетична нефропатія – 23,71% і гіпертензивна нефропатія – 16,4% випадків, що повністю відповідає світовим тенденціям.



Рис. 2.3. Розподіл хворих на ХХН-V стадії,
які лікуються гемодіалізом, за причиною ХХН

Найчастішими ускладненнями у хворих були: вторинна артеріальна гіпертензія, анемія та дисметаболічна кардіоміопатія, дисциркуляторна енцефалопатія (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Ускладнення перебігу ХХН у досліджуваних хворих

Ускладнення	Кількість випадків ускладнення серед обстежених хворих	
	n	%
Анемія	199	68
Вторинна гіпертензія	205	74
Дисметаболічна кардіоміопатія	150	51,5
Дисциркуляторна енцефалопатія	129	44
Діабетична полінейропатія	51	18

Найпоширенішими супутніми захворюваннями були: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічний гепатит, хронічний панкреатит (табл. 2.4).

Для визначення особливостей процесів хронічного запалення (ХЗ) у хворих з переломами кісток обстежено 108 хворих, із них 20 мали переломи кісток стегна (табл. 2.5).

Для кількісної характеристики коморбідності обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МІП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини. Для визначення біохімічних

предикторів переломів і модифікованого індексу поліморбідності (МІП) хворі були розподілені так (табл. 2.6).

На другому етапі дослідження проведено проспективне вивчення динаміки клініко-лабораторних показників, частоти найбільш поширеної коморбідної патології, значення МІП, питомої ваги госпіталізованих. Спостереження за пацієнтами здійснювалось протягом 36 місяців з моменту включення в дослідження чи до моменту смерті або втрати зв'язку з пацієнтом.

Таблиця 2.4

Супутні захворювання в обстежених хворих

Супутнє захворювання	Кількість випадків серед діалітичних хворих	
	п	%
Гіпертонічна хвороба	49	17,8
Ішемічна хвороба серця	105	36
Перенесений інсульт	15	6,7
Хронічний холецистит	24	3,2
Хронічний гепатит	44	15,12
Хронічний гастрит	61	21
Виразкова хвороба	28	9,6
Хронічний панкреатит	52	17,8
Остеохондроз	35	12,0
Деформуючий остеоартроз	51	17,5
Ревматоїдний артрит	12	4,1
Подагра	13	4,4
Хронічне обструктивне захворювання легень	12	4,1

Таблиця 2.5

Загальна характеристика хворих, у яких визначали показники ХЗ

Показник	Значення
Стать (чоловіки, n / %)	68 / 63
Вік, роки	54 [43; 67]
ІМТ, кг/м ²	23,5 [22,3; 25,8]
Тривалість НЗТ, міс.	36 [22; 65]
Залишковий діурез, мл/добу	300 [200; 690]
Коморбідні стани (n / %)	
Цукровий діабет	27 / 25
Гіпертензія	104 / 96
Серцева недостатність	35 / 32
Анемія	101 / 94
Паління	32 / 30
Переломи кісток (стегна)	20 / 18

З метою розроблення оптимальної превентивної та лікувальної тактики переломів кісток у хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ГД, ми прагнули визначити можливі предиктори переломів у цих хворих.

До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 223 хворі на ХХН VД стадії. Середня тривалість лікування хворих ГД на момент включення в дослідження становила $40,34 \pm 5,17$ місяця, кумулятивний термін лікування ГД – 537,8 на 100 пацієнто-років (п/р).

Таблиця 2.6

Загальна клініко-лабораторна характеристика пацієнтів, у яких оцінювали біохімічні предиктори переломів та МІП

Клінічні характеристики	
Показник	Значення і частота (n,%)
ІМТ (кг/м ² , М ± SD)	24,39 ± 4,26
Судинний доступ на початку лікування ГД: центральний венозний катетер: n (%)	66 (42,31)
Залишкова функція нирок (мл/хв/1,73 м ² , М ± SD)	4,55 ± 1,52
Коморбідний статус, МІП (n / %)	
Низький (1–2 бали)	15 / 9,61
Середній (3–4 бали)	98 / 62,8
Високий (≥ 5 балів)	43 / 27,56

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; СД – судинний доступ; ЦВК – центральний венозний катетер; ЗФН – залишкова функція нирок; МІП – модифікований індекс поліморбідності.

Характеристику хворих, включених у проспективне дослідження, подано в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Загальна характеристика досліджуваної когорти (n = 223),
вибраної для оцінки предикторів переломів

Показник	Значення
Клінічні дані	
Причина ХХН VД стадії: ЦД (n / %)	53 / 23,8
Захворювання периферичних судин (n / %)	45 / 20,2

Тривалість лікування ГД на початку дослідження (міс.)	40,34 ± 5,17
Куріння (n / %)	54/24,2
eKt/V (M ± SD)	1,38 ± 0,15
ІМТ (кг/м²; M ± SD)	24,1 ± 3,9
Тип судинного доступу на початку лікування ГД (АВФ, n / %)	137 / 61,43
Фракція викиду ЛШ (%; M ± SD)	54,36 ± 8,8
Гіпергідратація (n / %)	12 / 5,4

2.2. Характеристика хворих із переломами кісток та методів лікування переломів

Загалом спостерігали 67 хворих з клінічно вираженими переломами. Розподіл хворих за локалізацією переломів подано в табл. 2.8. Переломи хребців не включали в аналіз з огляду на необхідність їх активного, цілеспрямованого виявлення.

Таблиця 2.8

Розподіл переломів за локалізацією

Переломи кісток	ГД-пацієнти з переломами (n / %)	ГД-пацієнти, яким проводилося оперативне втручання (n)
Усього пацієнтів з переломами	67	39
Переломи стегнової кістки (включаючи шийку, черезвертлюговий перелом)	29 / 43,2	26
Переломи кісток гомілки	7 / 10,4	5
Переломи плечової кістки	6 / 8,9	4

Переломи кісток передпліччя	6 / 8,9	2
Інші переломи (кісток тазу, ребер, ключиці, грудини, кисті)	19 / 28,3	2

Оперативне лікування проведено 39 хворим на тлі лікування, а 28 хворим з переломами – консервативне лікування (рис. 2.4).

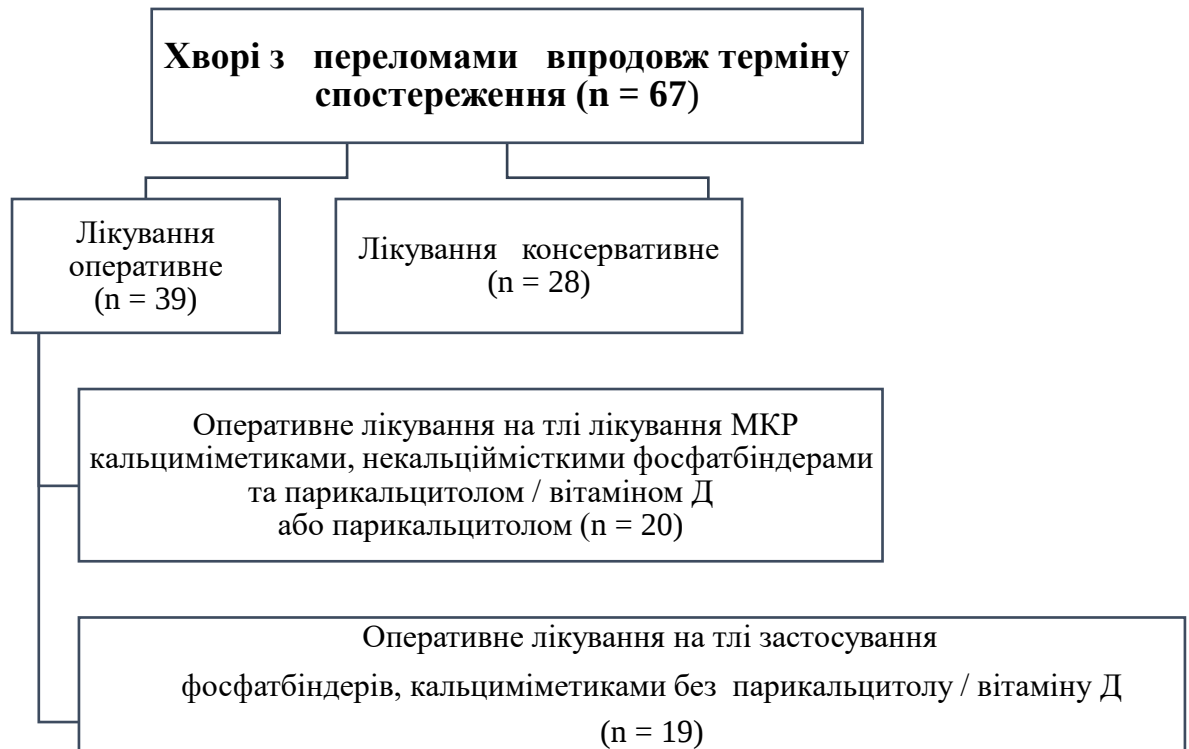


Рис. 2.4. Хворі з переломами, які включені в дослідження

З метою оцінювання впливу нових препаратів, які корегують мінерально-кісткові розлади: кальциміметики, некальціймісткі фосфатбіндери та парикальцитол або вітамін Д, усі прооперовані були поділені залежно від медикаментозного лікування МКР на дві групи: 1-ша група – 20 пацієнтів, яких лікували новими препаратами (кальциміметики, некальціймісткі фосфатбіндери та парикальцитол або вітамін Д). До 2-ї групи увійшли прооперовані хворі (n = 19), яким у корекції МКР застосовували фосфатбіндери (кальціймісткі та некальціймісткі фосфатбіндери, а також кальциміметики). Вивчався перебіг післяопераційного періоду та якість життя хворих (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Розподіл хворих, яким проведено хірургічне лікування, в групи
з різним медикаментозним супроводом

Переломи кісток	Переломи кісток у ГД-пацієнтів 1-ї групи	Переломи кісток у ГД- пацієнтів 2-ї групи	p
Усього пацієнтів з переломами	20	19	
Переломи стегнової кістки (включаючи шийку, черезвертлюговий перелом)	14	12	> 0,05
Переломи кісток гомілки	2	3	> 0,05
Переломи плечової кістки	2	2	> 0,05
Переломи кісток передпліччя	1	1	> 0,05
Інші переломи (кісток тазу, ребер, ключиці, грудини, кисті)	1	1	> 0,05

Хірургічне лікування всіх типів та локалізацій переломів у хворих, включених у дослідження, проведено згідно з загальноприйнятими основними принципами стабільно-функціонального остеосинтезу, а саме: анатомічна репозиція, стабільна фіксація, артравматична техніка й ранні активні рухи в суглобах прооперованої кінцівки. Хворим із переломами шийки стегнової кістки з вираженим ознаками остеопорозу та мінерально-кістковими розладами проводилось тотальне цементне ендопротезування (рис. 2.5)



Рис. 2.5. Жінка, 73 р. Перелом шийки лівої стегнової кістки
(тип В3.2 по АО)

Пацієнтам із трансцервікальними переломами шийки стегнової кістки без виражених ознак остеопорозу та при першому та другому типах за класифікацією по F. Pauwels виконували малоінвазивне оперативне втручання: непряма репозиція уламків стегнової кістки та фіксація спонгіозними канюльованими гвинтами (рис. 2.6, 2.7).

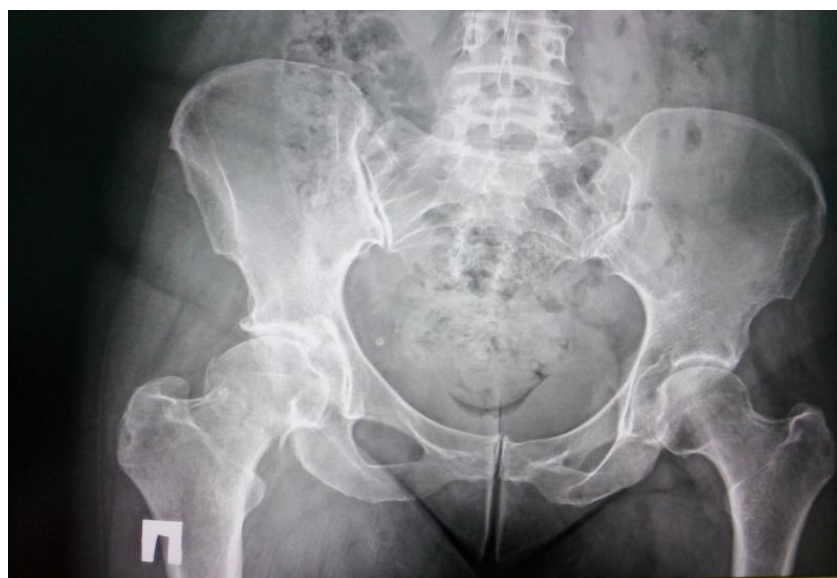


Рис. 2.6. Чоловік, 66 р. Перелом шийки правої стегнової кістки
(тип В1.2 по АО)

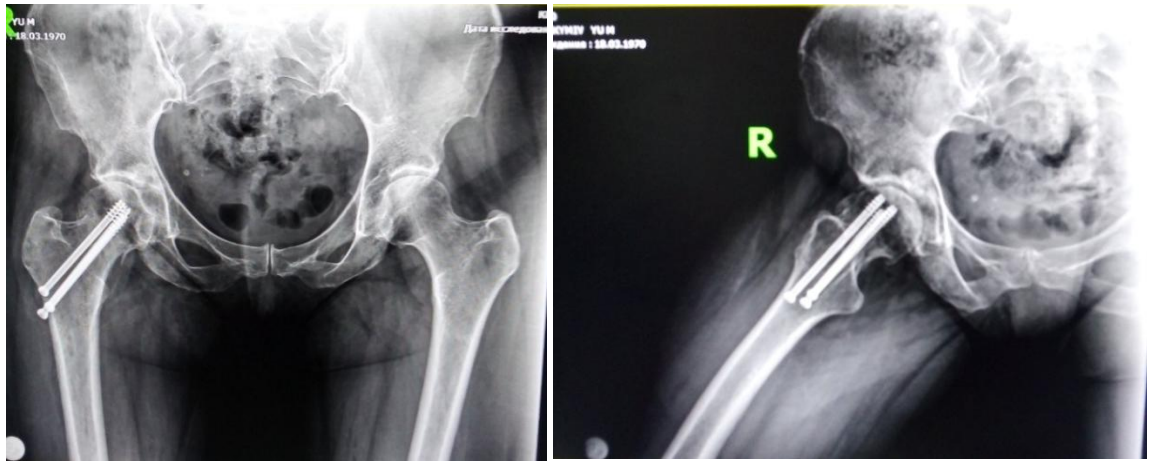


Рис. 2.7. Фіксація перелому канюльваними спонгіозними гвинтами

Пацієнтам з переломами проксимального епіметафізу стегнової кістки (черезвертлюгоий та підвертлюговий перелом) виконувалась непряма репозиція уламків та фіксація прксимальним стегновим стержнем (PFNA) (рис.2.8).



Рис. 2.8. Чоловік, 62 р. Черезвертлюговий перелом правої стегнової кістки (тип B2.1 по АО) та фіксація PFNA

Діафізарні переломи та перелом нижньої третини стегнової кістки були прооперовані та зафіксовані за допомогою відкритої репозиції та фіксації пластиною з кутовою стабільністю (LCP) і гвинтами (рис. 2.9).

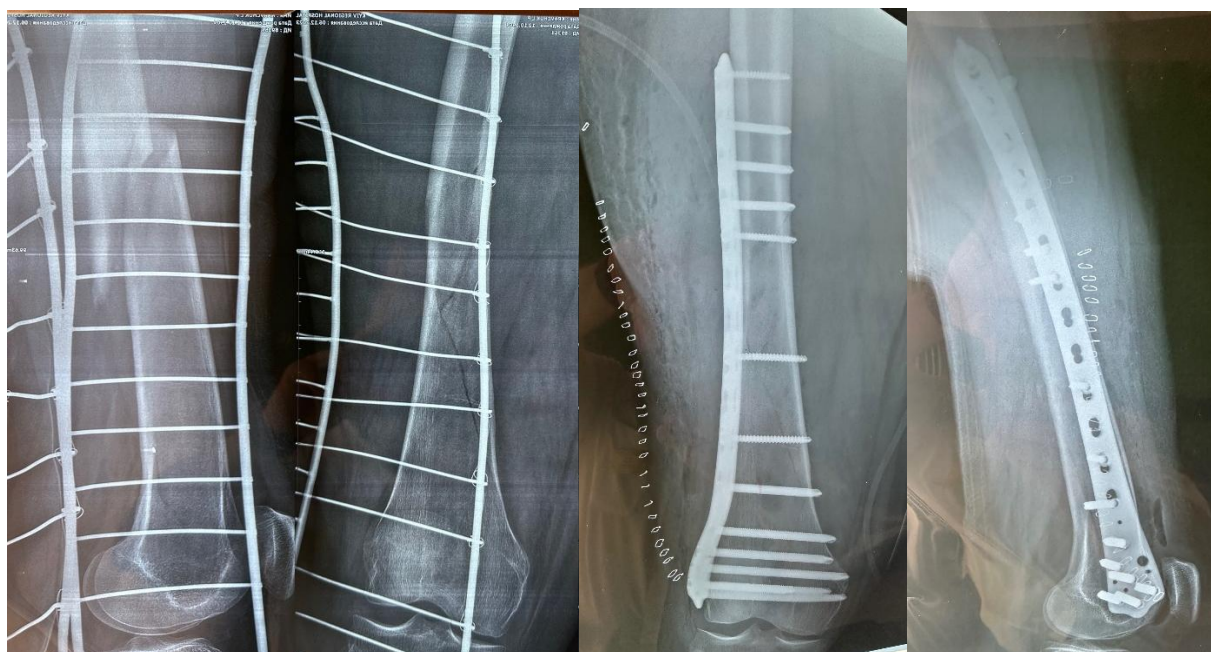


Рис. 2.9. Жінка, 56 р. Фіксація діафізарного перелому стегнової кістки пластиною LCP

Переломи інших локалізацій (гомілка, плече та передпліччя), що увійшли до нашого дослідження, також оперувались за допомогою традиційного (відкритого) остеосинтезу, а також з фіксацією фрагментів пластинами та гвинтами. Усі пацієнти з наступного дня після оперативного втручання були активізовані, отримували реабілітаційне лікування та ранню функцію в суглобах прооперованих кінцівок і паралельно корекцію МКР.

2.3. Методи дослідження пацієнтів

Усі хворі, включені в дослідження, лікувалися ГД. Адекватність діалізних процедур оцінювалася за критерієм Kt/V , у якому K – кліренс діалізатора, t – діалізний час, V – об'єм розподілу сечовини, і становив від 1,9 до 2,7 (середній 2,3).

Діагностика переломів проводилася за даними рентгенографії та комп'ютерної томографії.

Перелік лабораторних обстежень включав традиційні методики, які використовуються у відділенні: клінічний аналіз крові, загальний білок (ЗБ), білкові фракції, холестерин (ХС), аспартатамінотрансфераза (АСТ),

аланінамінотрансфераза (АЛТ), креатинін, сечовина, натрій, калій. Загальний білок визначався колориметричним біуретовим методом із використанням автоматичних аналізаторів, абсолютне значення альбуміна – бромкризоловим пурпурним методом (реактив фірми ПрАТ «Реагент» Україна). Також аналізувалися основні параметри фосфор-кальцієвого обміну (фосфор, кальцій, ПТГ, ЛФ, вітамін 25(ОН)Д) – аналізи визначалися кожні 3–12 міс., феритин та % насичення трансферину (НСТ – за призначенням).

Гематологічні показники крові визначали за допомогою «ABX Micros-60» (Франція), біохімічні – автоматичного аналізатора «Flexor junior» (Нідерланди). Забір крові для досліджень проводився до початку ГД сесії з ліктьової вени вранці натще (після 8-годинного голодування).

Нормативні значення загального кальцію та фосфору сироватки крові у хворих на ХХН VД стадії такі самі, як і в здорових осіб: загальний кальцій у чоловіків і жінок – 2,1–2,5 ммоль/л; фосфор – 0,81–1,45 ммоль/л.

У разі дефіциту альбуміну для точного оцінювання показників кальціємії використовувалася формула для розрахунку кальцію, скорегованого на рівень альбуміну: $Ca_{\text{корр}} \text{ (ммоль/л)} = Ca_{\text{загальний}} \text{ (ммоль/л)} + 0,2 \times (40 - \text{альбумін (г/л)})$. Корегування показника кальцію не проводили при рівні альбуміну ≥ 40 г/л.

ПТГ визначали електрохемілюмінісцентним методом на апараті Elecsys з використанням реактивів PTHElecsys. У здорових людей в нормі рівень ПТГ дорівнює 8–76 пг/мл.

Вміст у сироватці крові цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 і ТНФ-альфа визначали у 108 гемодіалізних пацієнтів, із яких у 20 хворих були переломи стегнової кістки. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатора «LabLine-090», використовували тест-системи «NovaTec (Elisa)», «Accu-Bind (Elisa Microwells)», «ELISA (orgentec)». Межі нормальних значень (референтний діапазон) задані виробником тест-систем. Референтні значення ІЛ-1: 0–1 пг/мл, ІЛ-6: 0–0,5 пг/мл, ТНФ-альфа: 0–1 пг/мл.

Для визначення оксидантних та антиоксидантних показників у сироватці зразки крові були відібрані у 156 хворих. Кров центрифугували впродовж 15 хвилин при 3000 об./хв. У сироватці крові хворих спектрофотометричним методом, з використанням спектрофотометра CV1100, визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) модифікованим методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; концентрацію церулоплазміну (ЦП) з використанням реакції окиснення парафеніледіамін дігیدрохлориду; вміст функціонального трансферину (ТР) за реакцією із залізом – амоній цитратом; загальний вміст сульфгідрильних груп (СГ). На основі отриманих даних розраховували антиоксидантну ємність (АОЄ) крові та індекс ОС (ІОС) [26].

У роботі були використані такі хімічні реагенти: трис (гідроксиметил) амінометан, малональдегід біс (діетилацеталь), 1,4-фенілендіамін дигідрохлорид, церулоплазмін людини ліофілізований, фторид натрію, цитрат амонію заліза, калію йодид, що отримували від Sigma-Aldrich (США); трихлороцтова кислота, тіобарбітурова кислота та ацетат натрію (отримані від Merck, Німеччина); трансферин отримували від BioChemica (Fluka). Інші реактиви поставлені «Хімлаборреактив» (Україна).

2.4. Методи медикаментозної корекції МКР

Пацієнти обох груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше ніж 3 рази на тиждень по 4 години.

У період проведення дослідження більшість пацієнтів приймали антигіпертензивні препарати: інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцієвих каналів, β -адреноблокатори як ізольовано, так і в комбінації, залежно від ступеня артеріальної гіпертонії.

Корекцію анемії проводили препаратами заліза і препаратами рекомбінантного людського еритропоетину. Доза та кратність введення препаратів відповідали загальноприйнятим рекомендаціям і тяжкості анемії. Цільовий рівень гемоглобіну становив 100–110 г/л у жінок і 120 г/л у чоловіків.

При порушенні фосфорно-кальцієвого обміну, згідно з клінічними та практичними рекомендаціями з діагностики, оцінювання, профілактики та лікування мінеральних і кісткових порушень при ХХН (МКП – ХХН) 2017 року [99,210], пацієнтам з гіперфосфатемією (Р вище ніж 1,45 ммоль/л) та рівнем скорегованого кальцію сироватки крові нижче ніж 2,5 ммоль/л призначалися кальцієві фосфат-зв'язуючі препарати та некальціймісткі фосфатбіндери. Порівнювали ефективність лікування 101 хворого, з призначенням севеламеру (некальціймісткий фосфатбіндер), з 97 пацієнтами, яких лікували кальцію ацетатом. Первинна доза севеламеру (Севеламер Віста) становила: 1 капсула (800 мг) перорально 3 рази на день під час їжі за умови показника фосфору в плазмі крові 1,78–2,42 ммоль/л, або 2 капсули (1600 мг) перорально 3 рази на день під час їжі за умови показника фосфору в плазмі крові > 2,42 ммоль/л. Початкова доза ацетату кальцію (Кальцію ацетат Актівіум) була: одна таблетка (500 мг кальцію ацетату) під час їжі 3 рази на день за умови показника фосфору в плазмі крові 1,78–2,42 ммоль/л, або 2 таблетки (1000 мг) перорально 3 рази на день за умови показника фосфору в плазмі крові > 2,42 ммоль/л. Доза будь-якого препарату була скоригована відповідно до досягнутого контролю фосфору (цільовий рівень 0,8–1,78 ммоль/л). Максимальні дози препаратів становили 3 капсули тричі на день для севеламеру та 3 таблетки три рази на день для кальцію ацетату. За умови збільшення сироваткового кальцію вище ніж 2,75 ммоль/л доза кальцію ацетату зменшувалася. За умови рівня фосфору в сироватці крові менше ніж 0,8 ммоль/л фосфатбіндери відмінялися. В усіх хворих концентрація кальцію в діалізаті становила 1,5 ммоль/л (2,75 мЕкв/л) та не змінювалася протягом періоду дослідження. Також не було змін у призначеному споживанні фосфору (не більше ніж 0,8–1,0 г щодня) та в дозуванні препаратів вітаміну Д протягом періоду дослідження.

Для оптимізації лікування хворих на ХХН V стадії з ВГПТ у світі застосовують кальціміметики. Цинакальцет гідрохлорид був першим кальціміметиком 2-го типу, схваленим для клінічного застосування.

Лікування цинакальцетом ефективно знижує рівень ПТГ, кальцію, фосфору та покращує біохімічний контроль ХХН-МКР. Етелкальцетид – це новий кальциміметик другого покоління. Новий препарат для внутрішньовенного введення з фармакокінетичним профілем, який дозволяє вводити препарат тричі на тиждень (під час гемодіалізу). Етелкальцетид розроблено для поліпшення ефективності та зменшення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, які констатові при лікуванні цинакальцетом. Нещодавно він був схвалений у Європі і розглядається як ефективна можливість покращити результати лікування пацієнтів із ХХН-МКР шляхом оптимізації лікування ВГПТ. Первинна доза цинакальцету становила 2,5–30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету проводилося кожні 2 тижні. Цільовий рівень ПТГ становив < 400 пг/мл. Титрування проводилося до досягнення цільового рівня ПТГ. Після досягнення цільового рівню ПТГ лікування продовжувалося в підтримуючій дозі. Етелкальцетид вводили внутрішньовенно в кінці кожного сеансу гемодіалізу. Дозування лікарського засобу змінювалося відповідно до інструкції виробника.

Двадцяти двом хворим у комплексній терапії МКР був застосований парикальцитол – синтетичний біологічно активний вітамін D₂, аналог кальцитріолу. Парикальцитол вибірково підвищує число активованих рецепторів вітаміну D у прищитовидній залозі, не призводячи до подібного збільшення в кишківнику, і меншою мірою діє на резорбцію кістки. Парикальцитол, крім того, збільшує число активованих чутливих рецепторів кальцію в паращитовидній залозі. Як наслідок, парикальцитол знижує рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ), пригнічуючи проліферацію клітин у паращитовидній залозі і знижуючи синтез і секрецію ПТГ, виявляючи при цьому мінімальний вплив на рівень кальцію й фосфору. Крім того, парикальцитол може безпосередньо діяти на клітини кісткової тканини, підтримуючи об'єм кісткової тканини і покращуючи мінералізацію поверхонь. Корекція порушення рівня ПТГ з нормалізацією гомеостазу

кальцію й фосфору може мати профілактичну і терапевтичну дію на метаболічне ураження кісток, пов'язане з хронічними захворюваннями нирок.

При тривалому підвищенні рівня ПТГ понад 1000 пг/мл і високої лужної фосфатази розглядали можливість проведення оперативного втручання на паращитовидних залозах.

2.5. Дослідження якості життя (ЯЖ) хворих на ХХН V-ГД залежно від наявності / відсутності переломів

ЯЖ хворого розглядається як міра успішності лікувально-реабілітаційних заходів. Це правочинна особлива категорія, в основі якої є суб'єктивна оцінка хворим свого стану, ефективності лікування та реабілітації, що найбільш відповідає вимогам сучасної медицини. Диференційована оцінка ЯЖ є основним критерієм індивідуалізації лікування та психосоціальної реабілітації [211, 212].

ЯЖ оцінюється за допомогою інтерв'ю або анкет. У пацієнтів з ХХН використовували коротку форму опитувальника (SF-36), що містить 36 пунктів та має вісім розділів [213, 214, 215]:

I. Життєва сила

II. Фізичне функціонування

III. Тілесний біль

IV. Загальні уявлення про здоров'я

V. Фізичне рольове функціонування

VI. Емоційно-рольове функціонування

VII. Соціально-рольове функціонування

VIII. Психічне здоров'я.

При цьому компонент фізичної функції SF36 є компонентом якості життя, який має найвищу прогностичну силу для смертності серед восьми компонентів цього інструменту [216, 217].

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням опитувальника оцінки якості життя за методикою «Спосіб оцінки якості життя хворих, які лікуються програмним гемодіалізом» (Семидоцька Ж. Д., Котулевич Н. Я., Оспанова Т. С., номер патенту: 67668; опубл. 15.06.2004) [218].

Опитувальник містить 36 запитань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з ХХН-VГД стадії.

Усі обстежені пацієнти заповнювали анкету з послідовним пофакторним оцінюванням результатів та розрахунком індивідуального показника ЯЖ у балах (що вищий бал, то ліпша ЯЖ хворого). Відповіді оцінювали в балах (від 0 до 100). Результати отримували за шкалами:

– симптом / проблеми (симптоми захворювання нирок) – «symptoms of kidney disease» (12 пунктів: №№ 17–28);

вплив ниркового захворювання на повсякденне життя – «effect of kidney disease» (8 пунктів: №№ 29–36);

– обтяжливість захворювання – «burden of kidney disease» (4 пункти: №№ 13–16);

– SF-12 (№№ 1–12) коротка форма загальної оцінки здоров'я.

Також розраховують такі сумарні компоненти:

– фізичний сумарний компонент – «Physical health composite» (№№ 1–5, 8);

– психічний сумарний компонент – «Mental health composite» (№№ 6–7, 9–12).

Хворі з переломами кісток ($n = 67$) заповнювали опитувальник у три етапи: через 1, 6 та 12 місяців із дня настання перелому. Залежно від хірургічної тактики всіх хворих було розділено на дві групи: група I – неоперовані ($n = 28$); група II – оперовані ($n = 39$). Групу оперованих пацієнтів, залежно від тактики лікування мінерально-кісткових розладів, розділено ще на дві підгрупи: підгрупа IIa ($n = 20$) – хворі з інтенсивним

лікуванням мінерально-кісткових розладів (кальційміметики, некальціймісткі фосфатбіндери, вітамін Д або парікальцитолом) та підгрупа Пб – хворі з лікуванням мінерально-кісткових розладів із застосуванням кальціймістких фосфатбіндерів, без вітаміну Д ($n = 19$).

Результати опитування порівнювались між групами та з результатами опитування групи порівняння (група III), в якій був 101 гемодіалізний пацієнт баз переломів. Вони взяли участь в опитуванні ЯЖ перед початком дослідження.

2.6. Методи статистичної обробки матеріалів обстеження

Матеріали дослідження були статистично оброблені з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу [224]. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q_{25} ; Q_{75}] – у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U – критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінних від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичний аналіз проводився також з використанням програми STATISTICA 12 (розробник – StatSoft.Inc). Для встановлення предиктивних властивостей досліджуваних демографічних,

клінічних і лабораторних показників, визначених у процесі спостереження, був застосований уніваріантний та мультиваріантний Сох-регресійний статистичний аналіз, за результатами якого визначали відношення ризику (HR) первинної кінцевої точки. Фактори, що залишалися значущими в багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні предиктори нових переломів у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД. Перевірку нульових гіпотез проведено на рівні значущості $P \leq 0,05$. Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Вживання у групах різних видів лікування МКР визначалось за методом Каплана-Майєра в I, II та III групах, аналізувалися критерії Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерій Кокса, Лог-ранговий. За вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування методами НЗТ. Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

ЯЖ хворих оцінювали методом анкетування. Усі хворі заповнювали анкети SF-36 (додаток). Пацієнти з переломами кісток заповнювали анкету SF-36 через 1, 6 та 12 місяців лікування та спостереження.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ, ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОЦЕСІВ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ХХН, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І МАЮТЬ ПЕРЕЛОМИ КІСТОК

3.1. Показники кальцію, фосфору, ПТГ, ЛФ, рівня вітаміну Д у хворих на ХХН-VD, які лікуються ГД залежно від наявності / відсутності переломів кісток скелета

Зміни мінерального обміну оцінювали у 154 хворих на ХХН-V стадії, які лікувалися ГД. Визначалися показники Р, Са, вітаміну Д і лужної фосфатази сироватки крові у діалізних хворих. Проводився аналіз показників у двох групах хворих: основна група 1 – ГД пацієнти з переломами крупних кісток скелета (n = 41: стегно – 25, гомілка – 6, проксимальна плечова кістка – 6, передпліччя – 4), які лікувалися в обласному травматологічному центрі ОКЛ, та група 2 – хворі, які не мали переломів скелета (n = 113). Тобто усі хворі лікувалися ГД. Відповідно до протоколів лікування кожні 3 місяці у пацієнтів визначали Са, Ф, ПТГ та ЛФ; вітамін Д визначали кожні 6–12 місяців, при чому забір крові в усіх пацієнтів проводився до сеансів ГД. Аналізу підлягали середні рівні показників, що вивчалися. Розподіл хворих за групами та їх аналіз у досліджуваних групах не встановив статистично значущої різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю й адекватністю ГД, залишковою функцією нирок (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД залежно від наявності (основна група) / відсутності (група порівняння) переломів кісток

Показник	Основна група (n = 41)	Група порівняння (n = 113)	p
Причина ХХН			
Гломерулонефрит, n (%)	13 (31)	48 (41)	>0,05
Цукровий діабет, n (%)	16 (39)	45 (38)	>0,05
Пієлонефрит (у т. ч. на тлі полікістозної хвороби нирок), n (%)	7 (17)	15 (13)	>0,05
Інші ураження, n (%)	5 (12)	10 (8)	>0,05
Демографічні показники			
Вік, роки	61 (37; 78)	57 (34; 65)	>0,05
Чоловіків, n (%)	18 (47)	62 (53)	>0,05
Число пацієнтів віком > 60 років, n (%)	22 (53)	34 (29)	0,017
Діаліз-асоційовані показники			
Тривалість лікування ГД, міс.	48,5 (23; 78)	51 (22;64)	>0,05
Анурія, n (%)	28 (73)	62 (52)	>0,05
eKt/V	1,39 (1,32; 1,44)	1,38 (1,29; 1,42)	>0,05
Число пацієнтів з eKt/V > 1,2, n (%)	35 (92)	113 (96)	>0,05

Показники кальцію, фосфору, ПТГ, ЛФ, рівня вітаміну Д подано в таблиці 3.2. Вивчення показників МКР та їх аналіз показав, що в групі хворих за наявності переломів довгих кісток вміст Са є набагато нижчим, ніж у групі хворих без переломів (рис. 3.1). Водночас значення рівнів кальцію, незалежно від наявності / відсутності переломів є в межах норми, що може бути наслідком застосування препаратів Са.

Таблиця 3.2

Показники мінерального обміну, ПТГ, ЛФ, віт. Д у пацієнтів з ХХН-V ГД залежно від наявності / відсутності переломів скелета

Лабораторні показники	Група		Р
	Основна група (з переломами) (n = 41)	Група порівняння (без переломів) (n = 113)	
	M ± δ (Min-max)	M ± δ (Min-max)	
Загальний кальцій крові (N 2,15–2,57 ммоль/л)	2,23 ± 0,05 (2,15–2,3)	2,39 ± 0,15 (2,15–2,8)	< 0,05
Фосфор крові (N 0,87–1,45 ммоль/л)	2,26 ± 0,51 (1,52–3,05)	1,72 ± 0,11 (1,49–1,97)	< 0,001
ПТГ (N 10,4-66,5 пг/мл)	772,96 ± 253,61 (371,9–1233,9)	425,75 ± 80,85 (256,9–527,7)	< 0,001
ЛФ (53-128 Од/л)	249,45 ± 95,99 (95,8–409,9)	130,54 ± 62,95 (53,4–351,4)	< 0,001
Рівень вітаміну Д (20–70 пг/мл)	11,9 ± 6,7 (2,3–23,5)	45,2 ± 13 (24,4–91,2)	< 0,001

Вивчення показників МКР та їх аналіз показав, що в групі хворих за наявності переломів довгих кісток вміст Са є значно нижчим, ніж у групі хворих без переломів (рис. 3.1). Водночас значення рівнів кальцію, незалежно

від наявності / відсутності переломів є в межах норми, що може бути наслідком застосування препаратів Ca.

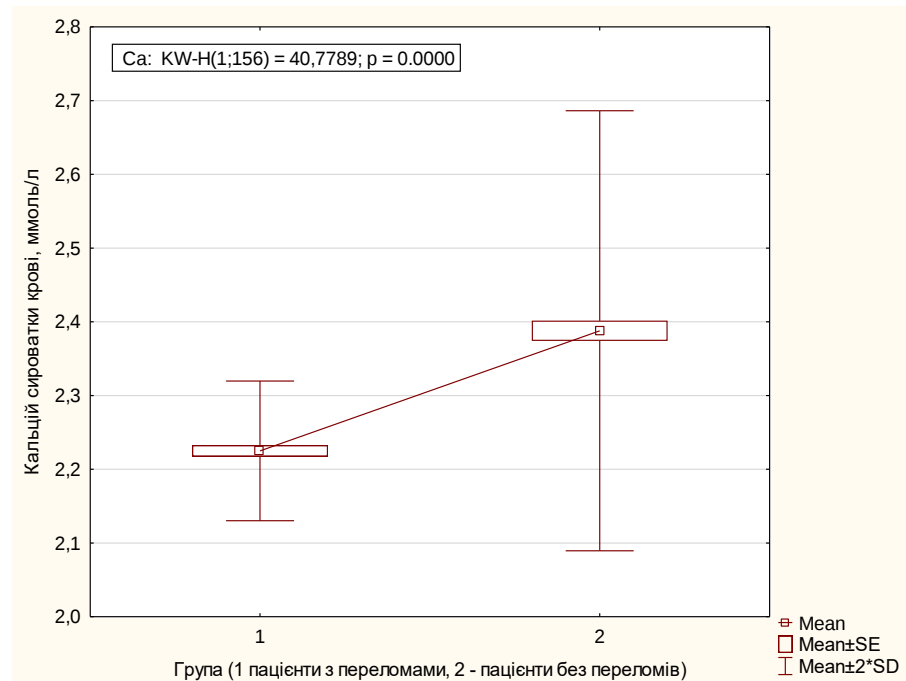


Рис. 3.1. Вміст Ca в сироватці крові у пацієнтів, які лікуються ГД залежно від наявності / відсутності переломів

Вивчення концентрації P у сироватці крові пацієнтів залежно від наявності / відсутності переломів довгих кісток показав, що цей показник був істотно вищим, ніж у групі пацієнтів без переломів кісток ($p < 0,05$) (рис. 3.2).

За допомогою більш ретельного аналізу усіх хворих за рівням фосфору їх поділено на дві групи: 1а група – рівень фосфора $< 2,0$ ммоль/л ($n = 83$) та 1б група хворих з рівнем фосфору $> 2,0$ ммоль/л ($n = 71$). Для встановлення впливу значення показників рівня P на виникнення переломів ми проаналізували частоту переломів в 1а та 1б групах. Проведений аналіз показав, що в 1а групі було 15 переломів – 18,0%, водночас в 1б групі було 26 переломів – 36,6%, що переконливо продемонструвало, що при високих показниках фосфору частота переломів істотно (більш ніж удвічі) вища, ніж у групі хворих з меншими показниками фосфору (рис. 3.2).

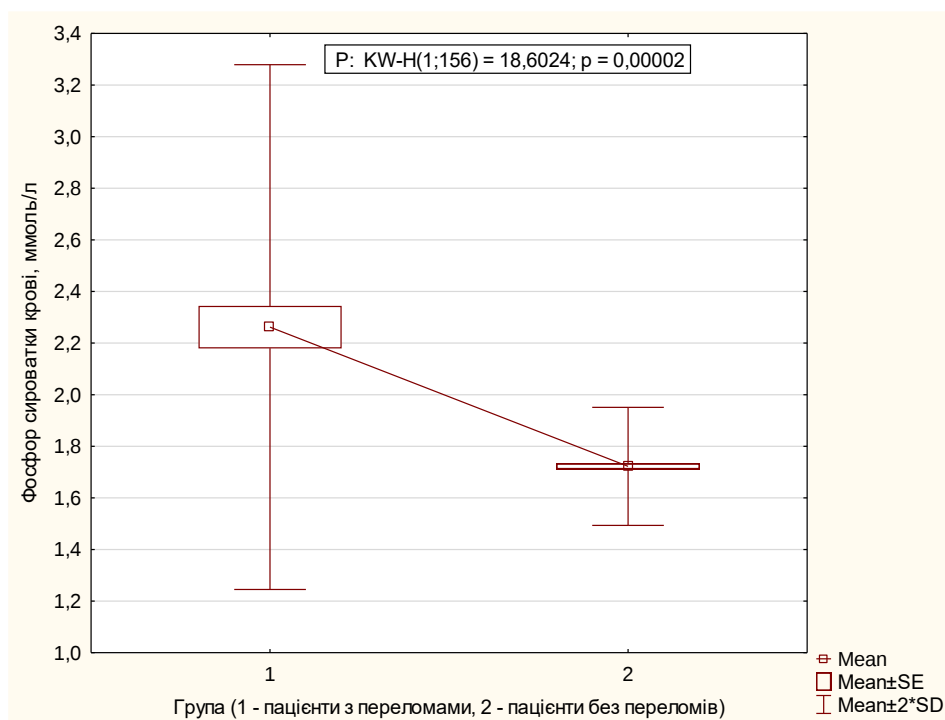


Рис. 3.2. Рівень Р у сироватці крові хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД залежно від наявності / відсутності переломів кісток

Аналіз показників ПТГ констатував, що рівень ПТГ у групі хворих, які мають переломи довгих кісток, був значно вищим і становив $772,96 \pm 253,61$ пг/мл порівняно з аналогічними показниками у групі хворих без переломів – $425,75 \pm 80,85$, $p < 0,001$ (рис. 3.3).

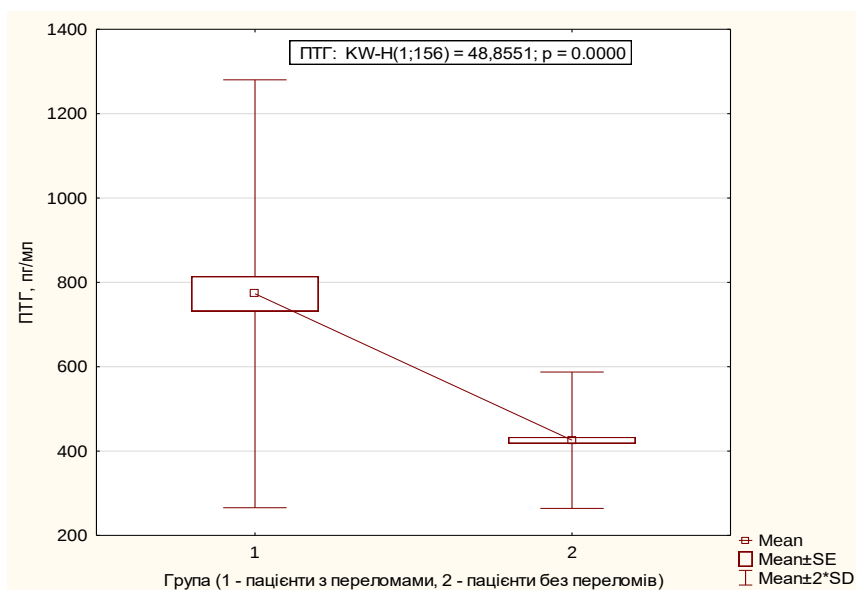


Рис. 3.3. Рівень ПТГ у сироватці крові в пацієнтів з ХХН V-ГД залежно від наявності / відсутності переломів довгих кісток

Аналіз показників ЛФ (табл. 3.2) у ГД хворих залежно від наявності / відсутності переломів показав, що рівень ЛФ у групі хворих, які мали переломи довгих кісток, перевищував рівень ЛФ у групі хворих без переломів ($p < 0,001$) (рис. 3.4).

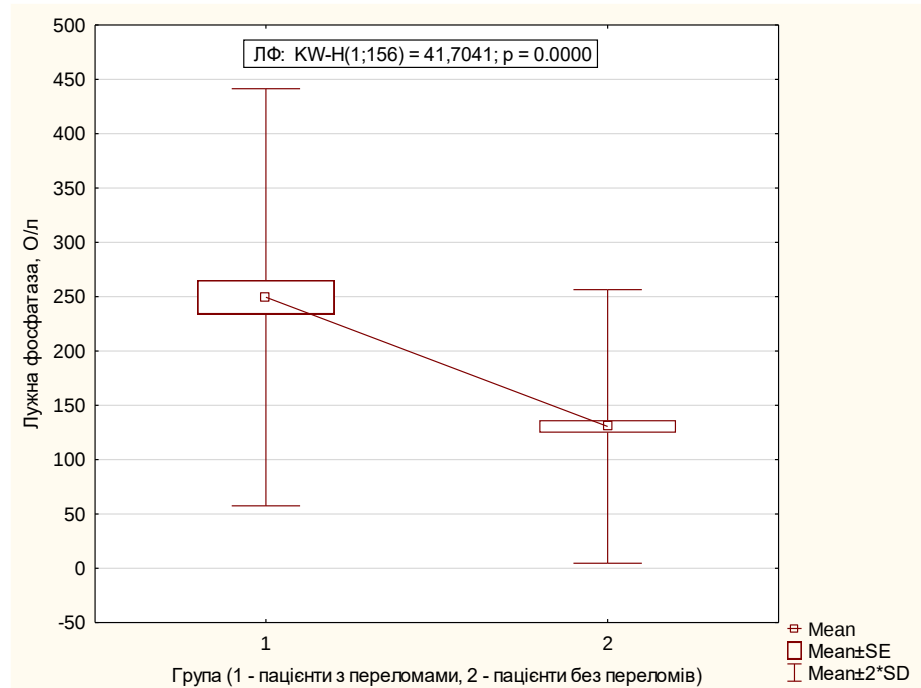


Рис. 3.4. Рівень лужної фосфатази в сироватці крові в пацієнтів з переломами та в групі пацієнтів без переломів

Ми провели аналіз показників віт. Д у сироватці крові гемодіалітичних хворих залежно від наявності / відсутності переломів. Отриманий аналіз показав, що в групі хворих з переломами довгих кісток рівень 25(ОН)Д становив $11,9 \pm 6,7$ пг/мл, тобто був істотно меншим порівняно з пацієнтами без переломів кісток $45,2 \pm 13$ ($p < 0,001$) (рис. 3.5). Однак у групі хворих без переломів, його показники були ближче до нижньої межі норми, що вкотре підкреслює роль нирок у метаболізмі вітаміну Д.

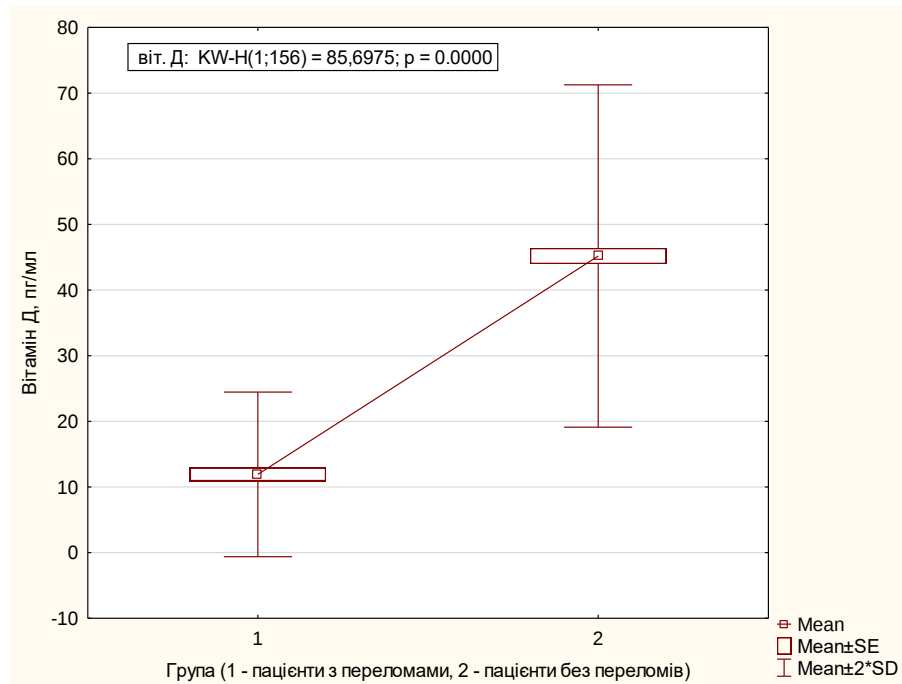


Рис. 3.5. Рівень вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів з XXH
VD стадії з та без переломів

Задяки отриманим даним зроблено такі висновки:

1. У гемодіалітичних хворих, які мали переломи довгих кісток, порівняно з гемодіалітичними хворими без переломів кісток, встановлено значно вищі рівні фосфору і паратгормону, зменшений рівень кальцію та вітаміну Д.
2. Водночас у гемодіалітичних хворих, які мали переломи довгих кісток, рівень ЛФ (що є ймовірним маркером прискореної метаболічної активності в кістках) удвічі перевищував показник ЛФ у групі хворих без переломів ($p < 0,001$).
3. Гемодіалітичним хворим, які мали переломи довгих кісток, порівняно з гемодіалітичними хворими без переломів кісток притаманні порушення мінерального обміну.

Наведені дані представлені в таких основних роботах:

1. Dudar S. L. Fractures in patients with chronic kidney disease. P. 88–96. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10).

2. Дудар І. О., Савчук В. М., Лобода О. М., Дудар С. Л. Вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. (74). С. 51–62. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08).

3. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Ладика В. О., Дудар С. Л. Переломи довгих кісток та мінерально-кісткові розлади у хворих із хронічною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2022. 4(115):43-52.

4. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О. Предиктори переломів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії, яким виконують гемодіаліз. ISSN 0030-5987. *Ортопедія, травматологія та ендопротезування*. 2023. № 1. С. 18–24. Doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023118-24>.

3.2. Показники хронічного запалення у хворих, які лікуються гемодіалізом, залежно від наявності / відсутності переломів крупних кісток скелета

У пацієнтів, які лікуються ГД, хронічне запалення характеризується вираженим запальним статусом та відіграє ключову роль у підвищеній захворюваності та смертності [216, 217].

У деяких роботах показано, що запальний стан, характерний для ХХН, може бути пов'язаний з підвищеним рівнем паратгормону (ПТГ). Окремі дослідження доводять, що запалення може викликати необоротне окислення залишків метіонін-сульфону в структурі ПТГ. Ці зміни в тривимірній структурі змінюють взаємодію між ПТГ і його рецептором [218–220].

З іншого боку, визначено, що ПТГ стимулює вироблення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) остеобластами і клітинами печінки [216, 221]. Пацієнти з вторинним гіперпаратиреозом теоретично можуть мати більш високий рівень ІЛ-6, СРП або ТНФ- α . Лише деякі дослідження виявляли підвищені рівні цих маркерів запалення при вторинному гіперпаратиреозі та показали їх кореляцію з

маркерами резорбції кісток [218, 219], водночас в інших роботах показано відсутність достовірної різниці в рівнях СРП, ІЛ-6 та лейкоцитів з контрольною групою [221]. Окрім того, результати впливу паратиреоїдектомії на субклінічне запалення також були суперечливими. Дослідження показали як зниження, так і підвищення, або відсутність змін [222] рівнів маркерів запалення після паратиреоїдектомії. Тож взаємозв'язок стану хронічного запалення та ВГПТ, у тому числі й патології кісток, є далеким до з'ясування. Метою фрагменту було встановити можливу кореляцію між рівнями ПТГ і біомаркерами хронічного запалення в гемодіалізних пацієнтів із ВГПТ у хворих з/без переломів кісток. Дослідження показників хронічного запалення проводилося у 108 пацієнтів, які лікувалися ГД.

У таблиці 3.3 подано характеристику й лабораторні показники хворих, які аналізувалися.

Таблиця 3.3

Загальна характеристика хворих

Показник	Значення (n / %)
Стать (чоловіки, n / %)	68 / 63
Вік, роки	54 [43; 67]
ІМТ, кг/м ²	23,5 [22,3; 25,8]
Тривалість НЗТ, міс.	36 [22; 65]
Залишковий діурез, мл/добу	300 [200; 690]
<i>Коморбідні стани (n / %)</i>	
Діабет	27/25
Гіпертензія	104/96
Серцева недостатність	35/32
Анемія	101/94
Паління	32/30
Переломи кісток (стегна)	20/18

<i>Лабораторні тести</i>	
Гемоглобін, г/л	96 [88; 109]
Загальний білок, г/л	66,8 [63,9; 72]
Сироватковий альбумін, г/л	38,9 [37,5; 40,8]
Сечовина, ммоль/л	17,8 [16,1; 22,7]
Креатинін, мкмоль/л	734 [638; 849]
Кальцій, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]
Фосфор, ммоль/л	1,71 [1,44; 2,1]
Паратгормон, пг/мл	479,5 [256,9; 878,6]
Ферритин, мкг/л	128 [108; 252]
% НСТ	29 [19; 41]
Калій, ммоль/л	5,1 [5,1; 5,9]

У таблиці 3.4 подано показники рівнів медіаторів хронічного запалення.

Таблиця 3.4

Показники рівнів запальних медіаторів у діалітичних пацієнтів

Показник	Значення
ІЛ-1, пг/мл	2,95 [1,1; 4,75]
ІЛ-6, пг/мл	7,3 [4,15; 15]
ТНФ-альфа, пг/мл	5,6 [4,0; 7,1]

Отримані дані показали, що рівень ІЛ-1 у сироватці крові був підвищеним у 84 (78%) хворих та у 24 (22%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-1 становило від 0 пг/мл до 13,2 пг/мл. У 101 (94%) хворих рівень ІЛ-6 у сироватці крові був підвищеним та у 7 (6%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-6 становило від 0 пг/мл до 78,5 пг/мл.

У 108 (100%) хворих рівень ТНФ-альфа в сироватці крові був підвищеним. Коливання вмісту ТНФ-альфа було від 1,9 пг/мл до 12 пг/мл.

Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові у ГД пацієнтів з ВГПТ подано на рис. 3.6.

Вивчення кореляційних зв'язків дозволило встановити позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r = 0,7$; $p < 0,001$) – рис. 3.6.

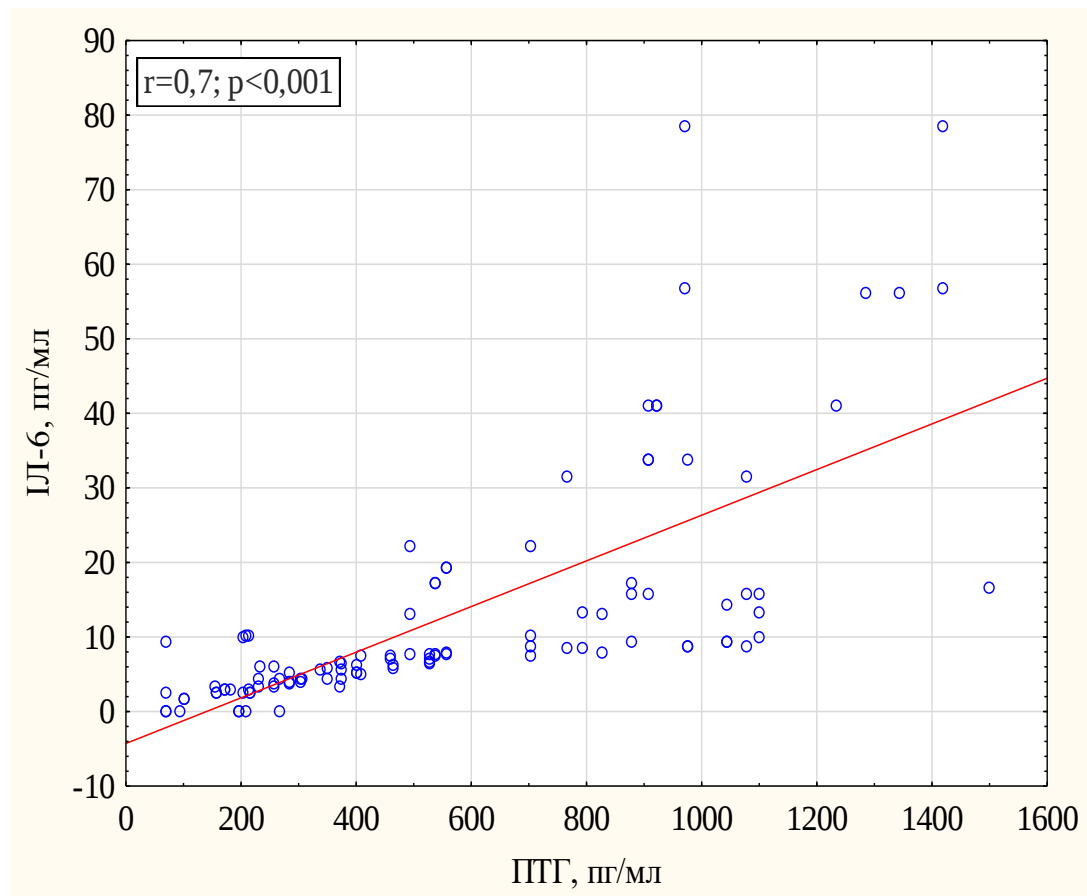


Рис. 3.6. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові у гемодіалітичних пацієнтів

Не встановлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 та ТНФ- α , з одного боку, та рівнем ПТГ, з іншого ($r = 0,17$, $p = 0,07$ та $r = 0,16$, $p = 0,09$ відповідно).

Серед 108 хворих у 20 були переломи стегнової кістки. Тривалість після перелому становила 2–12 місяців, 8 хворих були з ІЦД, 12 – з недіабетичними хворобами нирок. Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності / відсутності переломів стегнової кістки подані в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності / відсутності переломів стегнової кістки

Показник	Хворі з переломами стегнової кістки (n = 20)	Хворі без переломів (n = 88)
ПТГ, пг/мл	916,2 [630; 1156,4]	375,5 [217,1; 702,7]*
ІЛ-1, пг/мл	6,6 [3,8; 8,7]	2,3 [0,9; 4,4]*
ІЛ-6, пг/мл	22,2 [17,2; 37,4]	6,2 [3,3; 8,7]*
ТНФ-альфа, пг/мл	8 [4,8; 10,4]	5,3 [4; 6,6]*

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірно значуща відмінність.

Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами перевищував такий у пацієнтів без переломів більш ніж у 2,8 раза (6,6 [3,8; 8,7] проти 2,3 [0,9; 4,4] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж в 3,6 раза перевищував такий у пацієнтів без переломів (22,2 [17,2; 37,4] проти 6,2 [3,3; 8,7] пг/мл, $p < 0,05$). Аналіз показника ТНФ-альфа показав, що рівень цитокіну в пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 раза перевищував такий у пацієнтів без переломів (8 [4,8; 10,4] проти 5,3 [4; 6,6] пг/мл, $p < 0,05$). Водночас рівень ПТГ був більш ніж у 2,4 раза вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів (916,2 [630; 1156,4] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл, $p < 0,05$). Аналіз рівня прозапальних цитокінів загалом, на нашу думку, свідчить про негативний вплив високого рівня медіаторів запалення та ПТГ на виникнення переломів.

Отримані дані дають можливість зробити висновок, що у хворих з переломами стегнової кістки процеси хронічного запалення, ймовірно, причетні до переломів кісток. Встановлено значуще перевищення рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-альфа, що має братися до уваги у призначенні терапії лікування переломів.

Кореляційний аналіз встановив позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами стегнової кістки ($r = 0,58$; $p = 0,007$), так і в пацієнтів без переломів ($r = 0,62$; $p < 0,001$) – рис. 3.7 та рис. 3.8.

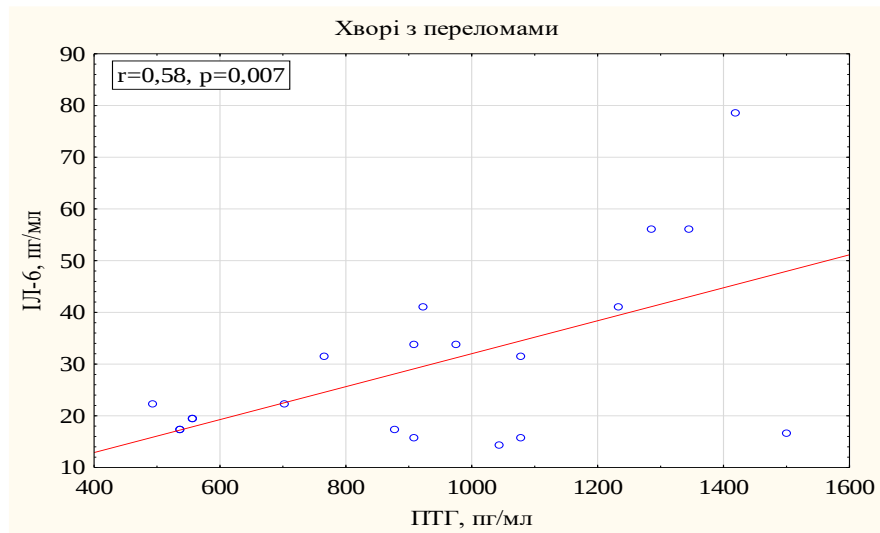


Рис. 3.7. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ у хворих з переломами

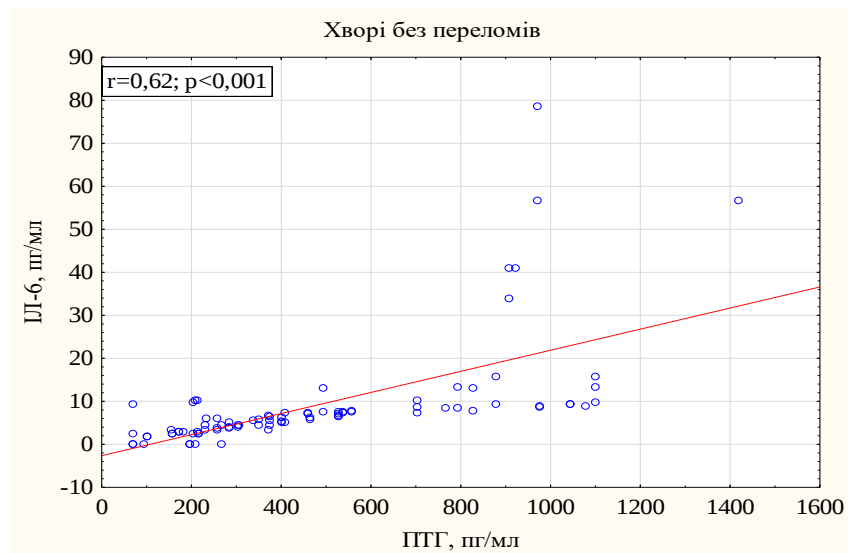


Рис. 3.8. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ у хворих без переломів

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r = -0,16$; $p = 0,13$), так і в групі пацієнтів без переломів ($r = 0,29$; $p = 0,21$).

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r = -0,07$; $p = 0,8$), так і в групі пацієнтів без переломів ($r = 0,02$; $p = 0,9$).

Висновки:

1. Для пацієнтів на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, констатовано підвищення показників хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r = 0,58$; $p < 0,007$) у хворих з переломами кісток.

2. За наявності переломів стегнової кістки встановлено значно вищі показники рівнів ПТГ. Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові в пацієнтів з переломами ($r = -0,07$; $p = 0,8$); також не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в пацієнтів з переломами ($r = -0,16$; $p = 0,13$).

Наведені дані представлені в таких основних роботах:

1. Dudar I., Loboda O., Dudar S., & Savchuk V. *Хронічне запалення у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом. Український журнал нефрології та діалізу.* 2022. № (2(74)). С. 51–62. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(74\).2022.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08).

2. Дудар І. О., Савчук В. М., Лобода О. М., Дудар С. Л. Вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2023. № (77). С. 57–65. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08).

3.3. Маркери оксидативного стресу, які лікуються гемодіалізом, залежно від наявності / відсутності переломів крупних кісток скелета

Багато літературних джерел демонструють, що маркери ОС є значно вищими у хворих на ХХН VD стадії, ніж в умовно здорових осіб. Проте більшість досліджень, присвячених проблемі ОС в діалізній популяції хворих, обмежуються лише аналізом концентрацій маркерів оксидантно-антиоксидантних процесів, їх порівнянням залежно від діалізної модальності НЗТ. Тільки поодинокі дослідження вивчають зв'язок ОС із коморбідними станами, в тому числі і переломів кісток, а також з виживаністю пацієнтів [224].

На сьогодні в доступній літературі відсутні результати комплексних досліджень щодо аналізу частоти і структури коморбідних станів, показника поліморбідності та переломів кісток, смертності й виживаності хворих на ХХН V, які лікуються ГД з урахуванням ОС.

Ми провели проспективне відкрите дослідження у 156 пацієнтів з ХХН V, які лікувались ГД, і вивчили особливості сироваткових концентрацій маркерів ОС залежно від кількісної оцінки коморбідності та переломів кісток стегна. Передусім ми проспективно оцінювали зміни коморбідного статусу, переломів у хворих на ХХН VD стадії, які лікувались ГД, а також частоту випадків смерті та окремих коморбідних станів.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі визначили вміст у сироватці крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ). Проведено аналіз показників ПОЛ та АОЗ залежно від наявності / відсутності переломів. Для визначення коморбідного статусу обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МІП), який обчислюється, як кількість захворювань на одного хворого, без урахування наявної ХХН та її основної причини [226, 227]. Слід зазначити, що наявність перелому у хворого включало його до градації МІП середнього рівня – МІП(3–4 бали) та високого рівня МІП (≥ 5 балів).

На другому етапі проведено проспективне вивчення динаміки переломів, значення МІП, питомої ваги померлих. Первинною кінцевою точкою була смерть з будь-якої причини, водночас основною сурогатною кінцевою точкою були нові випадки переломів. Середня тривалість спостереження становила майже 1,5 року, а саме $30,2 \pm 9,5$ місяця.

Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих на початку дослідження подано в таблиці 3.6.

Дослідження сироваткових концентрацій маркерів, що відображають окисдантно-антиоксидантний баланс залежно від коморбідного статусу дозволило встановити достовірні відмінності, як про-, так антиоксидантних параметрів (табл. 3.7).

Таблиця 3.6

Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих

Клінічні характеристики		Лабораторні дані ($M \pm SD$ або $Me [Q25; Q75]$)	
Показник	Значення	Показник	Значення
ІМТ ($кг/м^2$, $M \pm SD$)	$24,39 \pm 4,26$	Гемоглобін (г/л)	$89,15 \pm 14,23$
СД на початку лікування ГД: ЦВК, n (%)	66 (42, 31)	Альбумін (г/л)	$35,34 \pm 4,22$
ЗФН ($мл/хв/1,73 м^2$, $M \pm SD$)	$4,55 \pm 1,52$	Паратгормон (пг/мл)	564,8 [288; 1166]
СГО (бали, $M \pm SD$)	$6,10 \pm 2,17$	Фосфор (ммоль/л)	$2,34 \pm 0,52$
Коморбідний статус, МІП (n / %)		Калій (ммоль/л)	$5,85 \pm 0,57$
Низький (1–2 бали)	15 / 9,61	Кальцій заг. (ммоль/л)	$2,25 \pm 0,21$
Середній (3–4 бали)	98 / 62,8	Феритин (пг/мл)	442 [111; 809,6]
Високий (≥ 5 балів)	43 / 27,56	СРП (мг/л)	$6,05 \pm 1,3$
$M \pm SD$	$3,76 \pm 1,21$	КНТ (%)	$24,9 \pm 9,6$

Примітки: СД – судинний доступ; ЦВК – центральний венозний катетер; ІМТ – індекс маси тіла; ЗФН – залишкова функція нирок; МІП – модифікований індекс поліморбідності; СРП – С – реактивний протеїн; КНТ – коефіцієнт насичення трансферину.

Таблиця 3.7

Показники процесів оксидації та антиоксидантного захисту в сироватці крові ГД хворих залежно від кількісної характеристики коморбідності

Показник	Коморбідний статус			P ₁	P ₂	P ₃
	МІП 1–2 бали (n = 15)	МІП 3–4 бали (n = 98)	МІП ≥ 5 балів (n = 43)			
	Концентрація маркерів (M±SD або Me [Q25; Q75])					
МДА (мкмоль/л)	266 [211; 291]	576,9 [489; 668,7]	834,9 [714,6; 971]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ЦП (г/л)	0,232±0,06	0,203±0,06	0,181±0,04	0,0841	0,0005	0,0296
ТР (г/л)	4,2 [3,8; 4,7]	1,8 [1,1; 3,0]	1,7 [1,2; 2,8]	< 0,0001	< 0,0001	0,2847
SH-групи (ммоль/л)	2,09±0,43	1,77±0,64	1,38±0,21	0,0642	< 0,0001	0,0002
АОЄ (ум. од.)	0,91±0,11	0,74±0,26	0,62±0,19	0,0142	< 0,0001	0,0073
ІОС (ум. од.)	2,58±0,74	6,15±0,91	9,36±1,1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примітки: P₁ = різниця показників між групами зі значення МПП: 1–2 бали проти 3–4 балів; P₂ = різниця показників зі значення МПП: 1–2 бали проти ≥ 5 балів; P₃ = різниця показників зі значення МПП: 3–4 бали проти ≥ 5 балів.

Порівняльний аналіз показав значне підвищення сироваткової концентрації прооксидантних маркерів у ГД пацієнтів із середнім та високим значенням МПП порівняно з низьким (p < 0,0001). Окрім того, концентрація МДА в сироватці крові хворих з високим та середнім коморбідним статусом відповідно в 2,2 та 3,1 раза перевищувала аналогічний показник групи пацієнтів з низьким коморбідним статусом, рівень ІОС – в 2,4 та в 3,6 раза

відповідно. Отримані дані продемонстрували, що концентрація всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів суттєво знижувалися зі збільшенням коморбідного статусу, а саме встановлено зниження сироваткової концентрації ЦП на 22%, ТР – на 59,5%, SH-груп – на 34% у пацієнтів на ХХН-VГД з наявністю п'яти та більше коморбідних станів (в першу чергу переломів) порівняно з пацієнтами з наявністю 1–2 супутніх захворювань. Зниження антиоксидантної ємності становило 18,7% та 31,9% у ГД пацієнтів із середнім та високим коморбідним статусом порівняно з низьким. За результатами кореляційного аналізу встановлено позитивний зв'язок між кількісною оцінкою коморбідності / переломів та сироватковими концентраціями прооксидантних (МДА та ІОС) та оберненого – з антиоксидантними маркерами (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Результати кореляційного аналізу між значенням МІП та концентрацією маркерів процесів оксидації та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД

Корелюючі ознаки		Показники кореляції	
		r або rho =	p =
МІП / переломи (бали)	МДА _с (мкмоль/л)	0,874	< 0,0001
	ЦП _с (г/л)	-0,2193	0,0076
	ТР _с (г/л)	-0,329	0,0045
	SH-групи _с (ммоль/л)	-0,2589	0,0293
	АОЄ _с (ум. од.)	-0,5793	< 0,0001
	ІОС _с (ум. од.)	0,4747	< 0,0001

Дослідження продемонструвало, що найбільшим був зв'язок МПІ із концентрацією в сироватці крові хворих найпотужнішого прооксидантного маркера – МДА (табл. 3.8).

Встановлений сильний позитивний зв'язок між кількісною оцінкою коморбідності та сироватковим вмістом МДА ($< 0,0001$), що стало теоретичним підґрунтям для визначення можливого прогностичного потенціалу у формуванні коморбідності у хворих на ХХН-V, які лікуються ГД. Шляхом застосування ROC-аналізу визначено порогові значення досліджуваного біомаркера, що характеризує високий коморбідний статус ГД хворих (рис. 3.9).

Отримані результати показали, що найкращі операційні характеристики має сироваткова концентрація МДА $> 668,72$ мкмоль/мл ($AUC = 0,827$; 95% ДІ: 0,756–0,884; чутливість = 82,93%; 95% ДІ: 67,9–92,8; специфічність = 80,19%; 95% ДІ: 71,3–87,3; $p < 0,0001$).

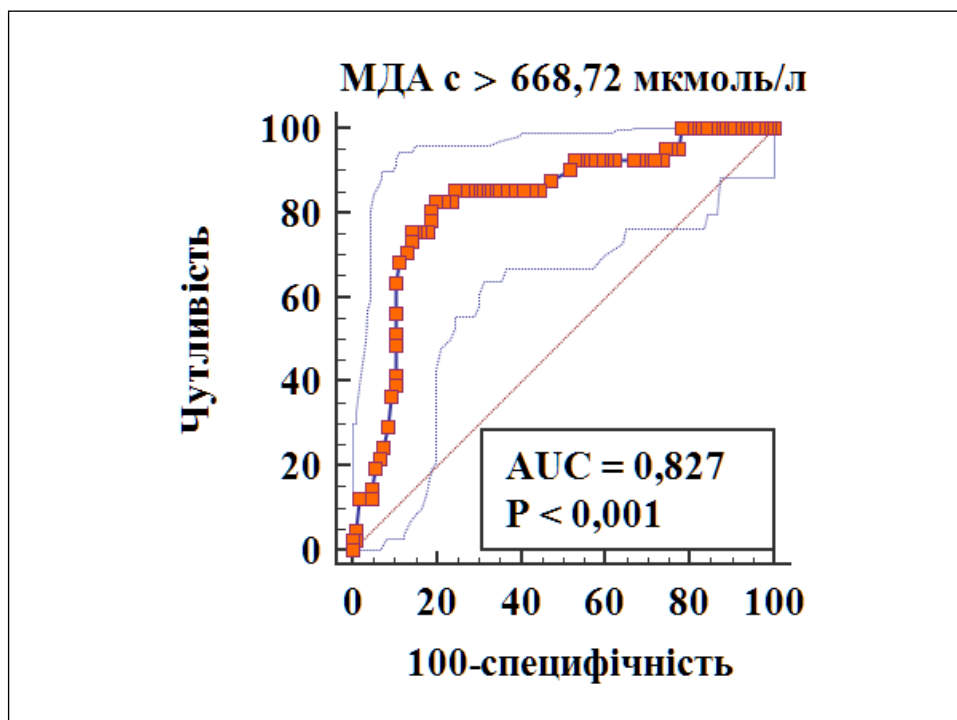


Рис. 3.9. ROC-крива оптимального порогового значення концентрації МДА у сироватці крові для прогностичної оцінки переломів та високої коморбідності у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД

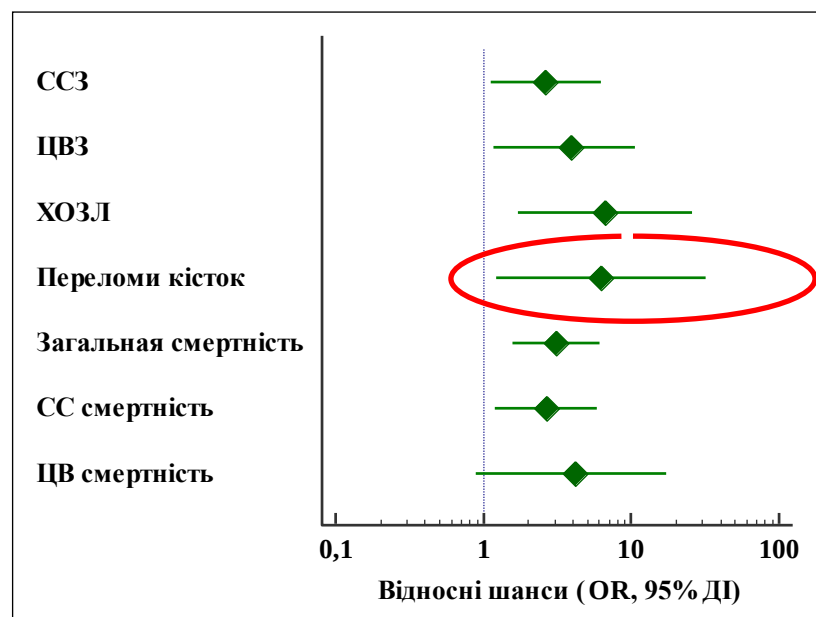
Подальший аналіз був пов'язаний з розподіленням хворих на дві групи з урахуванням вищенаведених критичних рівнів МДА сироватки крові (МДА_с). Концентрація МДА_с була вищою за 668,72 мкмоль/л (тобто перевищувала визначені порогові значення) виявлена в 54 пацієнтів. Результати показників коморбідності та випадків смерті залежно від концентрацій МДА_с ГД хворих надано в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Оцінка та динаміка клінічних показників ГД-пацієнтів залежно від сироваткової концентрації МДА

Показник	ГД-пацієнти на початку дослідження		p =	ГД-пацієнти при завершенні спостереження		p =
	МДА сироватки (мкмоль /л)			МДА сироватки (мкмоль /л)		
	≤ 668,72 (n = 102)	> 668,72 (n = 54)		≤ 668,72 (n = 102)	> 668,72 (n = 54)	
Коморбідні стани (n/%)						
Переломи стегнової кістки	4/3,92	2/3,70	0,9460	6/5,88	8/14,81	0,0642
МІП (M ± SD)	3,98±0,98	4,31±1,21	0,0675	4,66±1,04	5,78±0,96	< 0,0001
Випадки смерті протягом терміну спостереження (n / %)				31/30,39	31/57,41	0,0011

Слід зазначити, що протягом терміну спостереження констатовано значне збільшення частоти хворих із переломами стегнової кістки. Аналіз у динаміці демонструє збільшення, порівняно з показником на початку дослідження, частоти переломів стегнової кістки, і це збільшення є вищим при збільшенні порогових значень сироваткової концентрації МДА_c зазначеного прооксидантного маркера. Частка хворих із переломами кісток у групі хворих, які мали рівень прооксидантного маркера МДА_c > 668,72 мкмоль/л, збільшилась у чотири рази ($p = 0,0140$). Водночас із загального числа ГД пацієнтів, які були включені в поточне дослідження, протягом проспективного спостереження померло 62 (39,75%) особи. Завдяки спостереженню за хворими в динаміці встановлено, що ГД хворі з концентрацією МДА_c > 668,72 мкмоль/л мають в 6,2 раза більше шансів розвитку переломів ($p = 0,0282$) (рис. 3.10).



Примітка: ССЗ – серцевосудинні захворювання; ЦВЗ – церебро-васкулярні захворювання; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; СС – серцевосудинна смертність, ЦВ-смертність – цереброваскулярна смертність.

Рис. 3.10. Шанси розвитку коморбідної патології та фатальних подій у ГД хворих при сироватковій концентрації МДА_c > 668,72 мкмоль/л vs ≤ 668,72 мкмоль/л

Ми вивчали також кумулятивну тривалість життя залежно від концентрації досліджуваного прооксидантного біомаркера, що продемонстровано на рис. 3.11. Три- та п'ятирічна кумулятивна виживаність ГД хворих становила 76,3% vs 59,1% ($p = 0,0257$) та 63,3% vs 45,3% ($p = 0,0312$) при показниках сироваткового рівня МДА $\leq 668,72$ мкмоль/л та $> 668,72$ мкмоль/л відповідно.

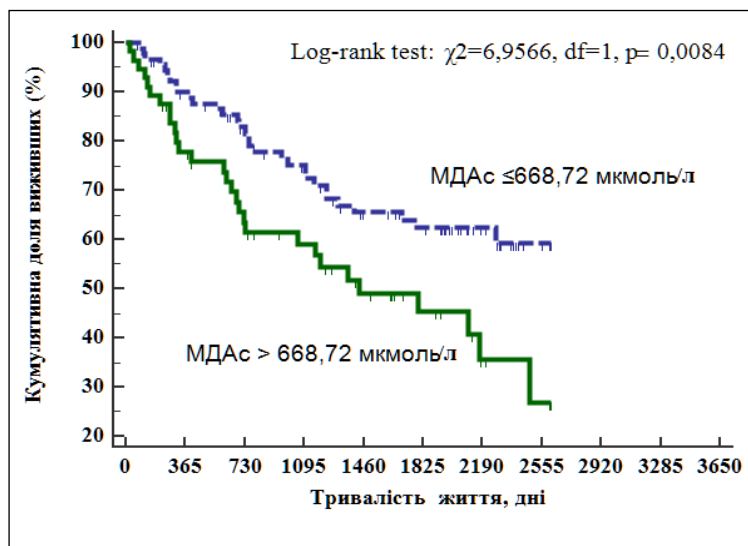


Рис. 3.11. Виживаність хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД, залежно від сироваткової концентрації МДА

Коефіцієнт ризику (HR) смерті в групі ГД хворих з рівнем МДА у сироватці крові (зазначеного прооксидантного маркера) $> 668,72$ мкмоль/л є в понад 2 рази вищим (HR – 2,1527, 95% ДІ: 1,2458–3,7199), ніж у пацієнтів з МДАс $\leq 668,72$ мкмоль/л.

Висновки:

1. Встановлено, що сироваткові концентрації прооксидантних маркерів (МДА та ІОС) є значно вищими, а маркери АОЗ (ТР, SH-групами, АОЄ) нижчими у ГД пацієнтів, які мають високий коморбідний статус, порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів з низькою коморбідністю ($p < 0,001$), перш за все – у хворих з переломами стегнової кістки ($p < 0,05$). Найбільшим серед усіх досліджуваних маркерів ОС, є зв'язок МІП ($\rho = 0,874$)

з концентрацією в сироватці крові прооксидантного маркера – МДА у хворих на ХХН V, які лікуються ГД.

2. У хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД, сироваткові концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою суттєвого збільшення в середньостроковій перспективі кількості коморбідних станів ($p = 0,0166$) та частоти переломів стегнової кістки ($0,0642$).

3. Аналіз рутинної оцінки МДА дозволить своєчасно проводити стратифікацію пацієнтів за рівнем ризику, застосовувати лікувальні стратегії, спрямовані на зниження інтенсивності ОС, та, відповідно, зниження коморбідного навантаження, передусім – переломів стегнової кістки.

Наведені дані представлені в наступних основних роботах:

1. Shifris I., Korol L., Krasiuk E., & Dudar S. Активация оксидативного стрессу, коморбідність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються методом гемодіалізу. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2021. № 4(72). № 67–77. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(72\).2021.09](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09).

2. Dudar S. L. Fractures in patients with chronic kidney disease. P. 88–96. Doi: [doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10).

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК-УГД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Переломи кісток у хворих на ХХН-V впливають на високі показники захворюваності та смертності хворих, які лікуються гемодіалізом, і є серйозним економічним тягарем. Оскільки переломи кісток є хворобою, якої можна запобігти, важливими є дослідження незалежних предикторів їх виникнення у хворих, які лікуються ГД. Їх ми і прагнули встановити.

Дослідження проведено в два етапи: на першому етапі на підставі аналізу медичної документації хворих, які лікуються ГД, отримано дані щодо наявності переломів усіх локалізацій, а також коморбідних станів – цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), гіпергідратації, типу ініціального судинного доступу, eKt/V , індексу маси тіла (ІМТ), захворювання периферичних судин (ЗПС). На другому етапі дослідження проводилося проспективне вивчення нових випадків переломів. Первинною кінцевою точкою, встановленою в дослідженні, були нові переломи. Проспективне спостереження за пацієнтами здійснювалося з моменту включення в дослідження до моменту смерті, втрати зв'язку з пацієнтом, його середня тривалість становила $35,5 \pm 17,8$ місяців. Кумулятивний термін проспективного спостереження становив 553,6 п/р.

Коваріатами, визначеними як потенційні фактори ризику переломів, були: вік, стать, ІМТ, етіологія захворювання нирок (ЦД або недіабетогенні ураження нирок), супутні захворювання (ЗПС, ВГПТ, куріння, тип ініціального судинного доступу для ГД (атеріо-венозна фістула (АВФ) або підключичний катетер), біохімічні параметри (сироватковий альбумін, рівень Р, Са сироватки крові, ЛФ, інтактний ПТГ, вітамін Д, С-реактивний білок). Лабораторне обстеження пацієнтів проводилось щомісячно, показники визначалися натще перед ГД сесією. Біохімічні коваріати, що застосовані

як потенційні предиктори, надані як середні значення показників, визначених за останні три місяці, що передували включенню пацієнта в дослідження.

Основні клініко-лабораторні показники хворих подано у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Загальна клініко-лабораторна характеристика
досліджуваної когорти (n = 223)

Показник	Значення
Клінічні дані	
Причина ХХН VД ст.: ЦД (n / %)	53 / 23,8
Захворювання периферичних судин (n / %)	45 / 20,2
Тривалість лікування ГД на початку дослідження (міс.)	40,34 ± 5,17
Куріння (n / %)	54 / 24,2
eKt/V (M ± SD)	1,38 ± 0,15
ІМТ (кг/м²; M ± SD)	24,1 ± 3,9
Тип судинного доступу на початку лікування ГД (АВФ, n / %)	137 / 61,43
Фракція викиду ЛПШ (%; M ± SD)	54,36 ± 8,8
Гіпергідратація (n / %)	12 / 5,4
Артеріальна гіпертензія (n / %)	194 / 86,9
Вторинний гіперпаратиреоз (n / %)	174 / 78,0
Лабораторні дані, M ± SD або Me [Q25; Q75]	
Альбумін (г/л)	34,3 ± 5,0
Гемоглобін (г/л)	88,1 ± 14,8
Гематокрит%	29,7
СРП (мг/л)	6,1 ± 1,6
Феритин (нг/мл)	405 [284; 728]
Фосфор (ммоль/л)	1,90 ± 0,41
Кальцій (ммоль/л)	2,29 ± 0,18
Паратгормон, пг/мл	465,2 [403; 537,9]
Лужна фосфатаза, од./л	168,0 ± 34,71
Vit. D	32,66 ± 9,20

Частота переломів у досліджуваній когорті хворих представлена в таблиці 4.2. Слід зазначити, що на момент початку спостереження констатовано 30 випадків переломів у 26 пацієнтів. У кінці дослідження 51 хворий мав 62 переломи (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Структура та частота переломів у хворих на ХХН VD стадії,
які лікуються ГД

Переломи кісток	ГД-пацієнти на початку дослідження (n / %)	ГД-пацієнти при завершенні спостереження (n/%)	Рівень захворюваності (на 100 п/р)	p =
Усього пацієнтів з переломами	26 / 11,66	51 / 22,87	—	0,0018
Переломи стегнової кістки (включаючи шийку, черезвертлюговий перелом)	12 / 5,38	25 / 11,21	2,35	0,0002
Переломи кісток гомілки	4 / 1,79	7 / 3,14	0,54	0,2500
Переломи плечової кістки	3 / 1,35	5 / 2,24	0,36	0,5000
Переломи кісток передпліччя	3 / 1,35	6 / 2,7	0,54	0,2500

Інші переломи (кісток тазу, ребер, хребців, ключиці, грудини, кисті)	8 / 3,59	19 / 8,52	1,99	0,0010
--	----------	-----------	------	--------

Аналіз параметрів, які досліджувалися, на строк завершення дослідження дозволив встановити збільшення майже вдвічі (на 96%) питомої ваги ГД-пацієнтів з переломами, а саме – кількість випадків переломів збільшилась на 106%. Необхідно зазначити, що в 9 пацієнтів, які лікувалися ГД, спостерігалися 2 та більше переломів, у двох пацієнтів переломи були в трьох анатомічних областях. Найбільш поширеними були переломи стегнової кістки. Частка хворих із зазначеним станом подвоювалася за період проспективного спостереження ($p = 0,0258$). Статистично значні відмінності констатовані і при аналізі прирісту інших переломів (8,52% проти 3,59%, $p = 0,0295$). Однак приріст випадків переломів кісток гомілки, плечової кістки та передпліччя за період проспективного спостереження був незначний ($p = 0,3585$, $p = 0,4795$, $p = 0,3121$ відповідно).

Вивчення рівня первинної захворюваності на переломи в досліджуваній когорті показав, що він становить 5,8 на 100 пацієнто-років.

Первинна кінцева точка була досягнута у 25 (11,22%) пацієнтів протягом 553,6 пацієнто-років спостереження. За допомогою регресійного аналізу ризиків Кокса були проаналізовані демографічні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів на момент включення в дослідження (табл. 4.3.) з метою визначення предикторів нових випадків переломів кісток.

Встановлено, що незалежними предикторами виникнення нових переломів, за результатами уніваріабельного регресійного аналізу Кокса, є вік пацієнта, жіноча стать, тютюнопаління, наявність захворювань периферичних судин (ЗПС), ІМТ, а також сироваткові рівні альбуміну, паратгормону, кальцію, фосфору, ЛФ та вітаміну Д (рис. 4.1).

Таблиця 4.3

Результати уніваріабельного регресійного аналізу Кокса для оцінки ризику досягнення первинної кінцевої точки дослідження

Показник	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	1,1214	1,0638–1,1587	0,0450
Стать (жіноча проти чоловічої)	2,9057	1,3168–6,4118	0,0083
Тютюнопаління (так проти ні)	2,5247	1,1313–5,6345	0,0238
Альбумін, г/л	0,8207	0,8167–0,9513	0,0088
Гемоглобін, г/л	1,0015	0,9747–1,0289	0,9159
Фосфор, ммоль/л	2,3700	1,0798–5,2017	0,0314
Паратгормон, пг/мл	1,0041	1,0026–1,0056	< 0,0001
Кальцій ммоль/л	0,1412	0,1200–0,1949	0,0067
ЛФ	1,0105	1,0065–1,0145	< 0,0001
Vit. D, нг/мл	0,9358	0,9075–0,9651	< 0,0001
СРП, мг/л	0,9140	0,7150–1,1685	0,4745
ІМТ, кг/м ²	0,8671	0,7634–0,9850	0,0283
ЦД (так проти ні)	0,8916	0,3335–2,3837	0,8171
Захворювання периферичних судин	3,0031	1,3383–6,7390	0,0077
Тип судинного доступу (ЦВК проти АВФ)	0,5074	0,2019–1,2755	0,5074

Примітки: ЦВК – центральний венозний катетер, СРП-С – реактивний протеїн.

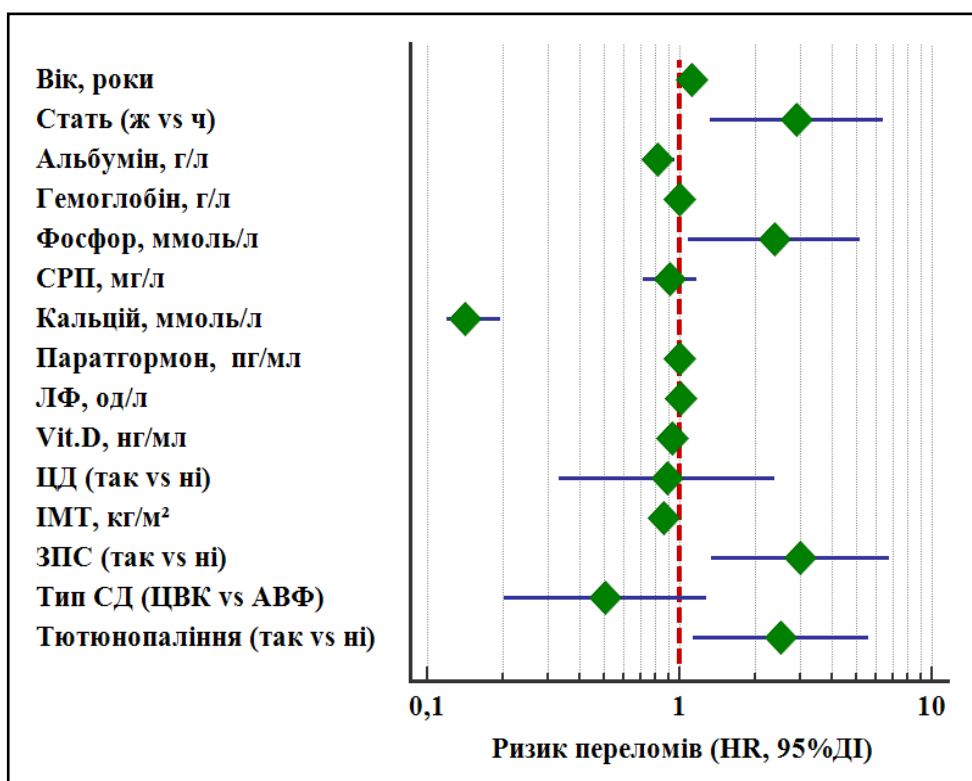


Рис. 4.1. Коефіцієнти ризику нових випадків переломів у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД

Подальший аналіз статистично значущих факторів був зроблений шляхом використання мультіваріантної регресійної моделі Кокса, отримані результати наведені в табл. 4.4.

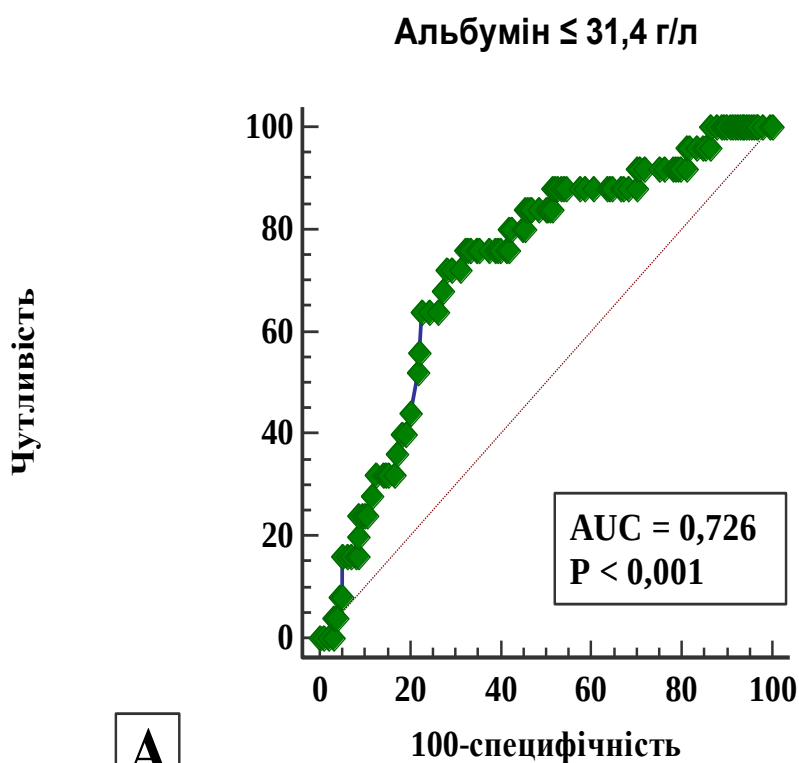
Таблиця 4.4

Результати мультіваріантного покровного регресійного аналізу Кокса для оцінки предикторів досягнення первинної кінцевої точки дослідження

Показник	β	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	0,03918	1,0400	1,0117–1,0690	0,0053
Альбумін, г/л	-0,1369	0,8720	0,7926–0,9594	0,0049
Vit.D, нг/мл	-0,06839	0,9339	0,8981–0,9711	0,0006
ЛФ	0,007829	1,0079	1,0038–1,0119	0,0001

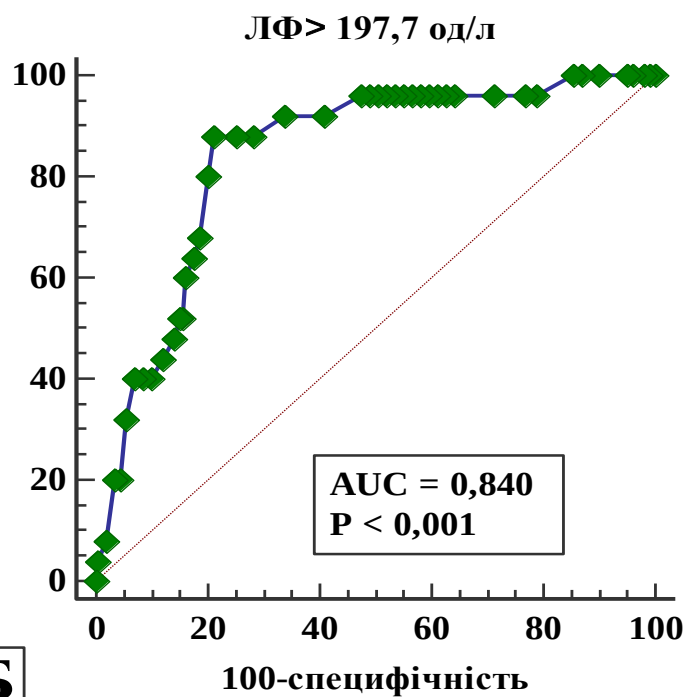
Визначені високі прогностичні значення HR (Hazard Ratio) за результатами мультиваріантного покрокового аналізу Кокса для таких незалежних предикторів розвитку переломів у хворих на ХХН–ВГД: вік пацієнтів, сироватковий вміст альбуміну, ЛФ і вітаміну D (χ^2 моделі = 57,389, $ss = 4$, $p < 0,0001$). Інші незалежні зміни (стать, тютюнопаління, ІМТ, сироваткові рівні паратгормону, кальцію), що були використані як потенційні предиктори виникнення переломів, не включені до моделі, та відповідно, не мають прогностичного значення.

Також було побудовано ROC-криві, що відображають залежність між розвитком нових випадків переломів та безперервними числовими змінними, які встановлені як значущі в моделі прогнозу нових випадків переломів (рис. 4.2–4.5).

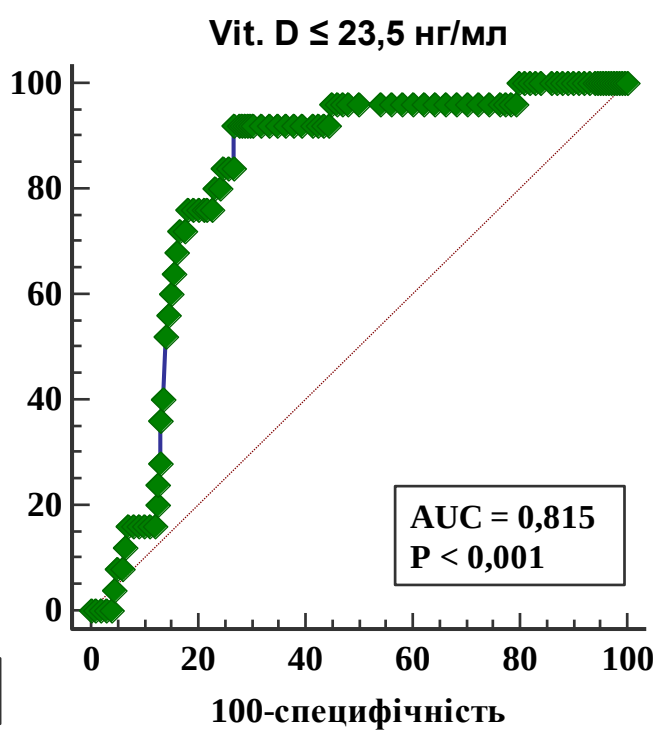


A

ЧУТЛИВІСТЬ

**Б**

ЧУТЛИВІСТЬ

**В**

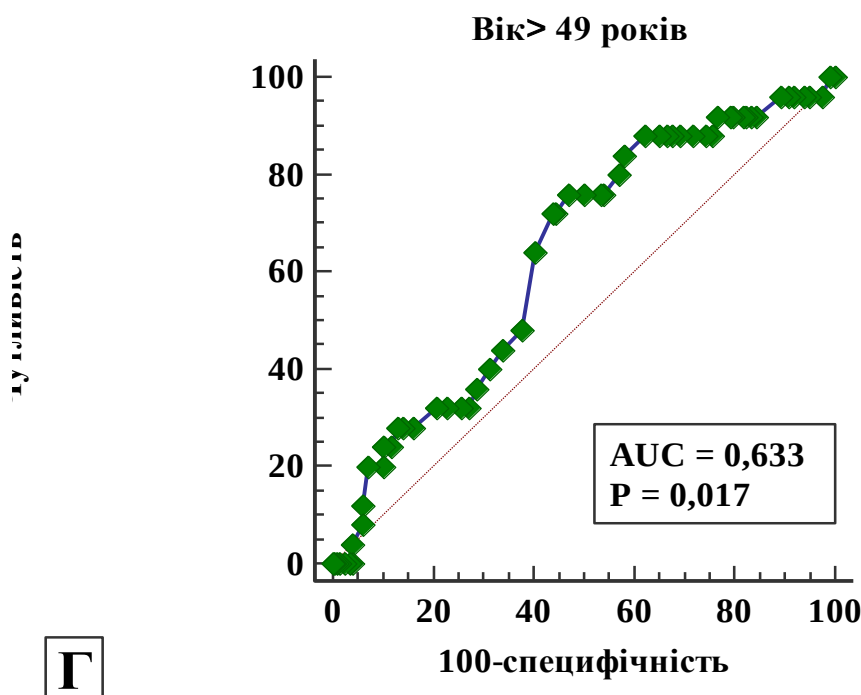


Рис. 4.2–4.5. ROC-криві альбуміну сироватки крові (А), ЛФ (Б), Vit. D (В) та віку (Г), що використані для прогнозу нових випадків переломів у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД

Встановлені збалансованими за чутливістю та специфічністю для прогнозу первинної кінцевої точки дослідження: рівні сироваткового альбуміну $\leq 31,4$ г/л (AUC = 0,763; 95% ДІ: 0,663–0,784; чутливість = 72,00%; 95% ДІ: 50,6–87,9; специфічність = 71,72%; 95% ДІ: 64,9–77,9; $p < 0,0001$), ЛФ $> 197,7$ од./л (AUC = 0,840; 95% ДІ: 0,785–0,885; чутливість = 88,00%; 95% ДІ: 68,8–97,5; специфічність = 78,79%; 95% ДІ: 72,4–84,3; $p < 0,0001$), вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л (AUC = 0,815; 95% ДІ: 0,758–0,864; чутливість = 92,00%; 95% ДІ: 73,0–99,0; специфічність = 73,23%; 95% ДІ: 66,5–79,3; $p < 0,0001$) та вік пацієнтів > 49 років (AUC = 0,633; 95% ДІ: 0,566–0,697; чутливість = 76,00%; 95% ДІ: 54,9–90,6; специфічність = 53,03%; 95% ДІ: 45,8–60,1; $p = 0,0172$).

Отже, результати ROC-аналізу продемонстрували, що незалежними предикторами розвитку переломів кісток у хворих на ХХН V D стадії,

які лікуються ГД є: вік понад 49 років, сироваткові рівні альбуміну $\leq 31,4$ г/л, ЛФ $> 197,7$ од./л та вітаміну Д $\leq 23,5$ нг/мл.

Результати індивідуального аналізу показали, що рівні ПТГ перевищували цільові значення (> 585 пг/мл) у 20 (80,0%) хворих, та 119 (60,1%) пацієнтів, які мали епізоди переломів протягом проспективного спостереження, та хворих без переломів ($p = 0,0535$) відповідно. Вміст фосфору в сироватці крові був значно вищим у хворих з переломами ($2,04 \pm 0,34$ проти $1,84 \pm 0,28$, $p = 0,0049$) та рівнем ПТГ, що перевищує цільові значення, а саме > 585 пг/мл.

Висновки:

1. Отримані дані демонструють наявність суттєвого, майже вдвічі, збільшення, впродовж трирічного спостереження ($35,5 \pm 17,8$ місяців), частоти переломів ($p < 0,0001$) у пацієнтів із ХХН V Д ст., які лікуються ГД.

2. У структурі переломів у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ГД, як на початку, так і при завершенні дослідження, переломи стегна посідають першу позицію. Констатовано збільшення питомої ваги пацієнтів з переломами, впродовж проспективного спостереження, на 96%, рівень захворюваності становить 5,8 на 100 пацієнто-років.

3. Визначення факторів ризику показало, що незалежними предикторами розвитку переломів у хворих на ХХН V-ГД ст. є: вік понад 49 років, рівень лужної фосфатази більш ніж 197,7 од./л, вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л та альбуміну сироватки $\leq 31,4$ г/л.

4. Визначений метод оцінки ризику переломів для пацієнтів із ХХН VД ст., які лікуються гемодіалізом, є індивідуалізованим, доступним у виконанні та інтерпретації, та дозволяє стратифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку переломів за допомогою базових клінічних і лабораторних показників.

Наведені дані представлені в таких основних роботах:

1. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О. Предиктори переломів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії, яким виконують гемодіаліз. ISSN 0030-5987. *Ортопедія, травматологія та ендопротезування*. 2023. № 1. С. 18–24. Doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023118-24>.

2. Анкін М. Л., Петрик Т. М., Ладика В. О., Дудар С. Л. Переломи довгих кісток та мінерально-кісткові розлади у хворих із хронічною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2022. № 4(115). С. 43–52.

3. Ankin M. L., Petryk T. M., Dudar S. L., Ladyka V. O. Differential assessment of fracture frequency and risk in patients undergoing hemodialysis depending on the treatment of mineral and bone disorders: Prospective cohort study with historical control. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023. № 4(80). P. 46–53. Doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06.

РОЗДІЛ 5

ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО МКР

5.1. Вплив лікування фосфатбіндерами на частоту переломів

Різні літературні джерела по-різному трактують вплив гіперфосфатемії на стан кісткової тканини у хворих, які лікуються ГД.

Ми аналізували частоту переломів у двох групах хворих: основна група ($n = 101$), представникам якої призначався некальціймісткий фосфатбіндер – севеламер карбонат, група порівняння включала 97 пацієнтів, які отримували кальціймісткий фосфатбіндер – ацетат кальцію. Доза севеламеру становила 4800 (2400; 4800) мг/добу, водночас доза кальцію ацетату становила 1500 мг (1500; 3000) мг/добу.

До початку лікування рівень сироваткового фосфору в основній групі становив 2,2 (2,02; 2,3) ммоль/л. Через 6 міс. після початку лікування севеламером цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 86 (85%) пацієнтів. У 7 (7%) пацієнтів суттєвих змін у показниках фосфору не було.

До початку лікування рівень сироваткового фосфору в групі порівняння становив 2,21 (2,12; 2,31) ммоль/л. У хворих групи порівняння через 6 міс. спостереження цільовий рівень фосфору був досягнутий у 81 (84%) пацієнтів, а в 5 (5%) хворих суттєвих змін у рівнях фосфору не було.

У кінці періоду спостереження (через 12 міс.) цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 86 (93%) з 92 пацієнтів, які залишилися живими (основна група), а рівень P становив 1,62 (1,4; 1,67) ммоль/л ($p < 0,001$).

У хворих групи порівняння до кінця дослідження (через 12 міс.) цільовий рівень сироваткового P був досягнутий у 72 (94%) із 77 пацієнтів, які залишилися живими, і становив 1,62 (1,44; 1,66) ммоль/л ($p < 0,001$).

Динаміку показників сироваткового фосфору в основній групі та групі порівняння подано на рис. 5.1.

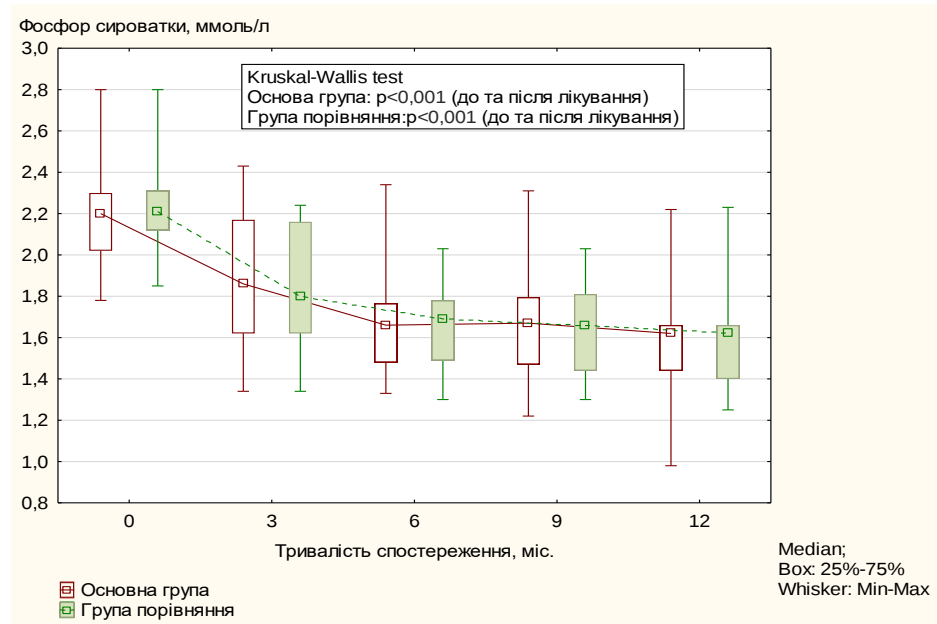


Рис. 5.1. Динаміка показників сироваткового фосфору
в досліджуваних групах

Не було встановлено статистично значущої різниці рівнів сироваткового Р у досліджуваних групах через 12 міс. спостереження, і в обох групах відбулося суттєве зниження рівнів сироваткового Р.

Динаміка показників сироваткових Са та ПТГ була такою. В основній групі рівень Са сироватки крові знизився з 2,34 (2,22; 2,41) до 2,21 (2,19; 2,34) ммоль/л ($p > 0,05$), в групі порівняння збільшився з 2,25 (2,23; 2,43) до 2,5 (2,22; 2,51) ммоль/л ($p < 0,05$). У кінці періоду спостереження різниця між показниками сироваткового Са в основній групі та групі спостереження була статистично значущою ($p < 0,05$).

Рівень ПТГ сироватки крові в основній групі суттєво не змінився: 523,4 (396,2; 595,8) пг/мл – на початку спостереження, 532,6 (440,3; 594,9) пг/мл – в кінці дослідження ($p > 0,05$), в групі порівняння рівень ПТГ також не зазнав статистично значущих змін: 505,3 (394; 567) – на початку спостереження, 521 (485; 575,5) пг/мл – в кінці дослідження ($p > 0,05$). У кінці періоду спостереження різниця між показниками ПТГ в основній групі та групі спостереження не була статистично значущою.

Підвищення рівня кальцію вище ніж 2,75 ммоль/л протягом періоду спостереження було констатовано у 28 (29%) пацієнтів групи порівняння. У жодного пацієнта основної групи гіперкальціємії не спостерігалось. Різниця в частоті гіперкальціємії була статистично значущою ($\chi^2 = 33,9$, $p < 0,001$).

Аналіз НЯ в обох групах показав, що у 24 (24%) хворих основної групи і 22 (23%) хворих групи порівняння констатоване щонайменше одне небажане явище (НЯ), яке ми пов'язали з прийомом фосфатбіндерів. Найбільш частими побічними явищами були розлади з боку шлунково-кишкового тракту: нудота – у 22 (22%) та 18 (19%) хворих відповідно, закрепи – у 18 (18%) та 11 (11%), блювота – у 2 (2%) та 4 (4%) хворих, діарея – у 14 (14%) та 9 (9%) в основній групі та групі порівняння відповідно. Були поодинокі повідомлення про головний біль, біль в епігастрії та в кінцівках. Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку або середню ступінь вираженості та не потребували відміни препарату.

Аналіз кінцевих точок дослідження констатував відмінності в групах порівняння (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Клінічні наслідки, що зареєстровані протягом 12 місяців
у гемодіалітичних хворих з гіперфосфатемією

Клінічні наслідки	Групи хворих	
	Основна (n = 101)	Порівняння (n = 97)
	n (%)	n (%)
У цілому смерті	9 (9%)	20 (21%)
	$\chi^2 = 4,6$, $p = 0,03$	
Переломи кісток	8 (8%)	6 (6%)
	$\chi^2 = 0,11$, $p = 0,5$	

За період спостереження в групі порівняння рівень загальної смертності був вищим ніж у 2,3 раза порівняно з основною, і ця різниця була статистично значущою (RR 0,43, 95% ДІ: 0,207–0,902). Крім того, серцево-судинна смертність у групі порівняння була більш ніж у 2,8 раза вищою порівняно з основною, і різниця також була статистично значущою (RR 0,34, 95% ДІ: 0,128–0,916). Аналіз виживання показав статистично значущу відмінність у виживаності хворих досліджуваних груп – рис. 5.2.

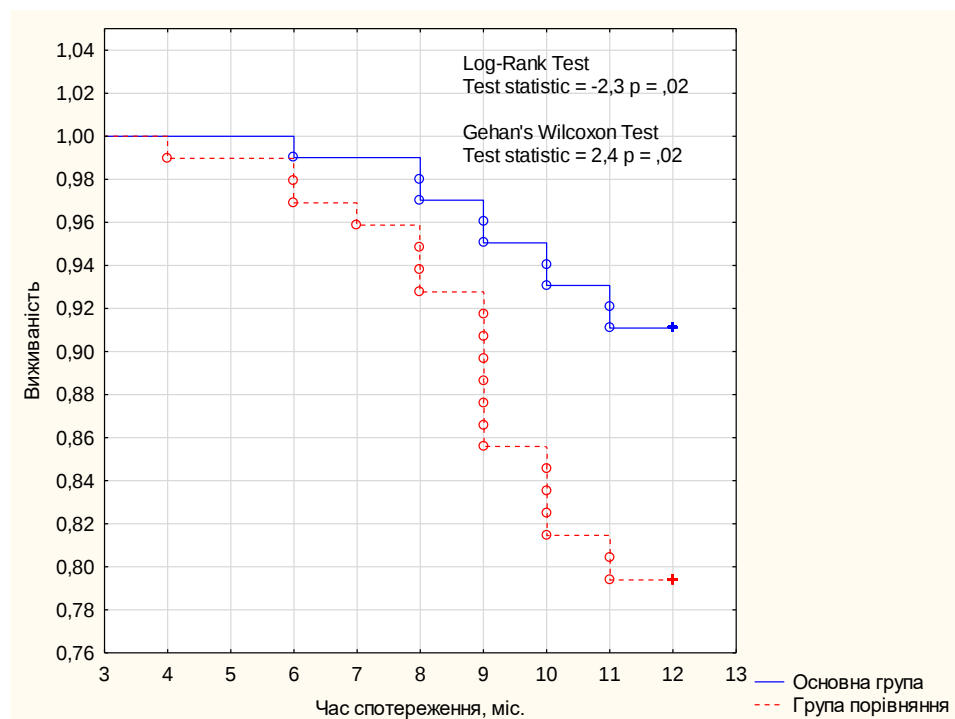


Рис. 5.2. Вживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння за період спостереження 12 міс.

Аналіз переломів кісток у двох групах за період спостереження (12 міс.) показав, що в основній групі було зафіксовано 8 випадків переломів (8%), в групі порівняння частота переломів становила 6%, різниця в частоті не була статистично значущою (RR 0,82, 95% ДІ: 0,287–2,362), однак рівень виживаності (пацієнто-років) у групі хворих з переломами, які приймали севеламер, був істотно вищим порівняно з групою хворих, які приймали карбонат кальцію ($p < 0,05$).

5.2. Вплив тривалого застосування цинакальцету у хворих, які лікуються ГД, на частоту переломів кісток

Результати уніваріабельного регресійного аналізу Кокса для оцінки ризику переломів (табл. 4.3) показали, що такі фактори як тютюнопаління, гіпоальбумінемія, гіперфосфатемія, вторинний гіперпаратиреоз, підвищення ЛФ, ІМТ та зменшення рівня вітаміну Д можуть впливати на частоту переломів. Причому такі показники як рівень ПТГ, ЛФ, вітаміну Д у хворих з переломами значно змінені і можуть вважатися предикторами переломів.

Одним із завдань дослідження було вивчити ефективність тривалого застосування цинакальцету в ГД-хворих із вторинним гіперпаратиреозом та його вплив на частоту переломів кісток.

Дослідження було проведено в два етапи. На першому етапі проводився ретроспективний аналіз даних 93 амбулаторних карт хворих (історична група), які лікувалися гемодіалізом та мали розлади у вигляді істотного підвищення рівня ПТГ і яких не лікували кальциміметиками (відсутність у країні). На другому етапі проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалітичних пацієнтів, які отримували лікування цинакальцетом. Ці хворі склали основну групу спостереження. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурогатними – переломи, паратиреоїдектомії.

До початку лікування рівень ПТГ в основній групі становив 844,2 (697,9; 909) пг/мл. Через 6 міс. після початку лікування цинакальцетом цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 35 (42,7%) пацієнтів (основна група). Ще у 40 (48,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%. У 7 (8,4%) пацієнтів суттєвих змін у рівнях ПТГ не було. Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

До початку лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 860 (673,6; 923,4) пг/мл. У хворих історичної групи через 6 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 6 (6,5%) пацієнтів,

у 10 (10,8%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%, водночас у 77 (82,7%) пацієнтів суттєвих змін у рівнях ПТГ не було. У кінці періоду спостереження через 18 міс. цільовий рівень ПТГ був у 48 (64,9%) з 74 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). Ще у 22 (29,7%) пацієнтів рівень ПТГ був нижчим $\geq 40\%$ порівняно з початковим рівнем. У 4 (5,4%) пацієнтів суттєвих змін у рівнях ПТГ не було. У кінці лікування рівень ПТГ в основній групі становив 398 (385; 521,4) пг/мл ($p < 0,001$).

У хворих історичної групи через 1,5 року спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 8 (10,4%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими, у 10 (12,9%) пацієнтів рівень ПТГ зменшився більш ніж на 40% порівняно з вихідним рівнем, а в 59 (76,7%) пацієнтів суттєвих змін у рівнях ПТГ не було. У кінці лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 859,7 (568; 928,9) пг/мл ($p > 0,05$).

Динаміку показників ПТГ в основній та історичній групах подано на рис. 5.3. З огляду на те, що ПТГ впливає на обмін Са і Р, ми проаналізували ці показники. В основній групі рівень кальцію сироватки крові знизився з 2,3 (2,2; 2,4) до 2,2 (2,1; 2,3) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 2,4 (2,2; 2,43) до 2,3 (2,2; 2,4) ммоль/л ($p > 0,05$) – рис. 5.4.

В основній групі рівень сироваткового фосфору знизився з 2,15 (1,79; 2,24) до 1,51 (1,35; 1,75) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 1,99 (1,67; 2,24) до 1,78 (1,57; 1,94) ммоль/л ($p < 0,05$) – рис. 5.5. В основній групі зменшення фосфору було більш вираженим, а різниця між показником сироваткового фосфору в основній та історичній групах є статистично значущою.

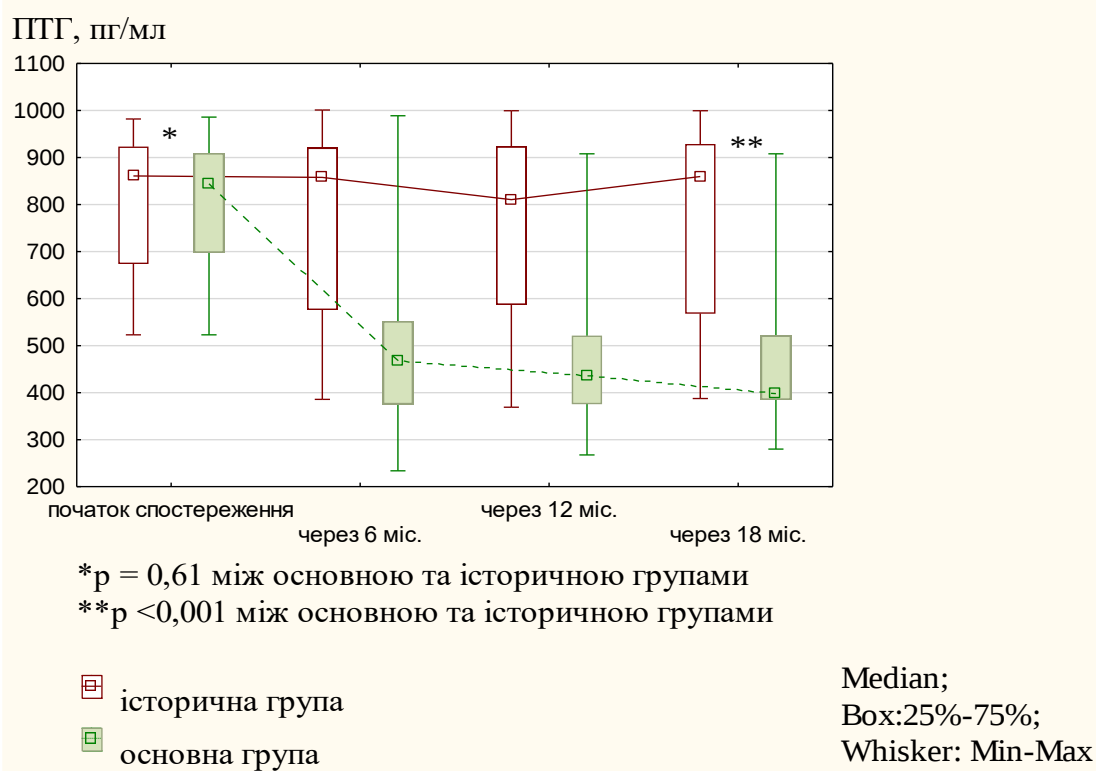


Рис. 5.3. Динаміка показників ПТГ в основній (хворі приймали цинакальцет) та історичній групах

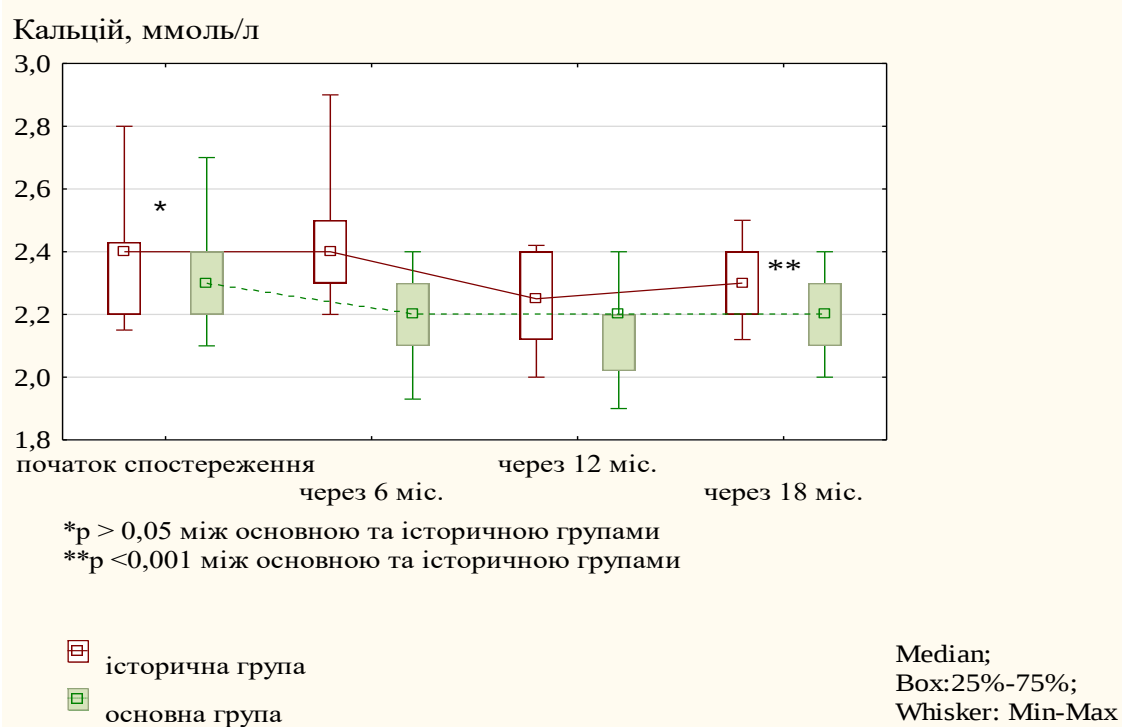


Рис. 5.4. Динаміка показників кальцію сироватки крові в основній та історичній групах

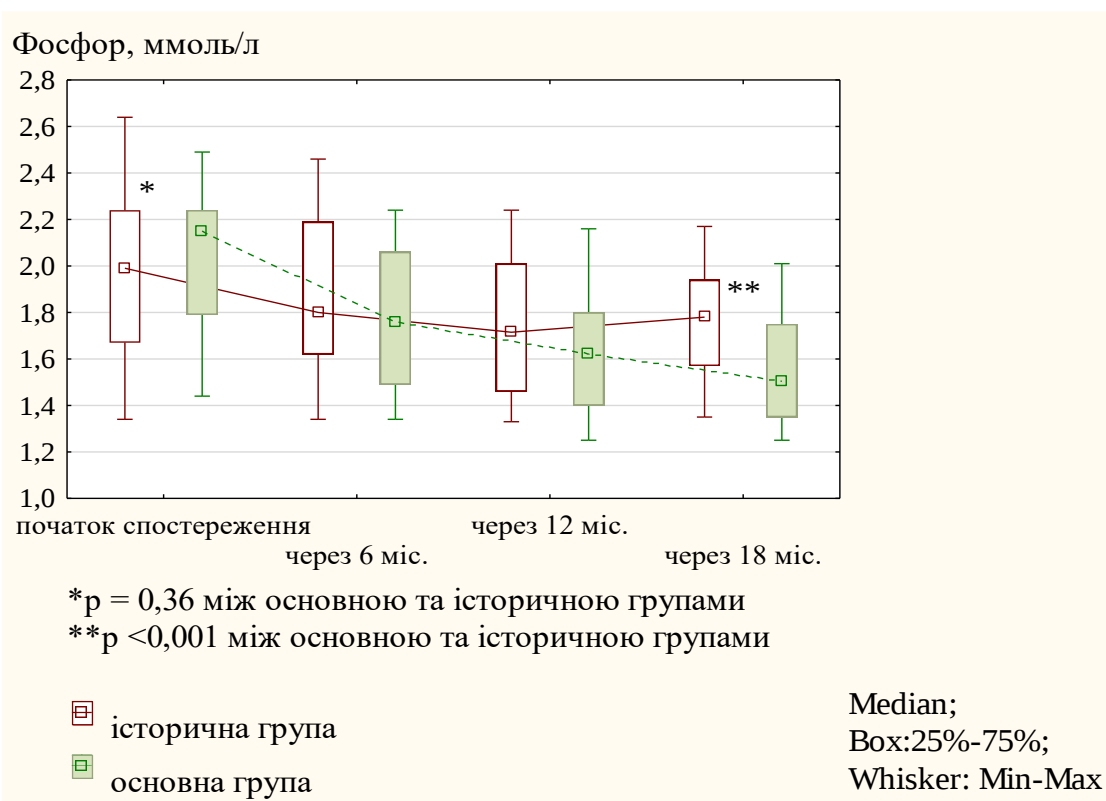


Рис. 5.5. Динаміка показників фосфору сироватки крові в основній та історичній групах

32 (23%) хворих повідомили про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом цинакальцету. Як продемонструвало дослідження, частота НЯ не залежала від дози препарату. Нудота виникла у 8 хворих (9,7%), блювота – 3 (3,7%), діарея – у 5 (6,1%) хворих. Були поодинокі скарги на головний біль, епізоди гіпотензії, м'язові судоми, біль у кінцівках. Безсимптомна гіпокальціємія констатована у 32 (39%) хворих, симптомна гіпокальціємія – у 4 хворих (4,9%). Констатовані НЯ в більшості випадків не потребували відміни препарату. Симптомну гіпокальціємію лікували препаратами кальцію, альфакальцидолу та тимчасовим зменшенням дози цинакальцету.

Аналіз кінцевих точок дослідження констатував суттєві відмінності в групах порівняння (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Клінічні наслідки, що зареєстровані протягом 18 місяців у хворих
на ХХН V-ГД ст. залежно від тактики лікування ВГПТ

Клінічні наслідки	Групи хворих	
	Основна група (n = 82)	Історична група (n = 93)
	n (%)	n (%)
Випадки смерті	8 (9,8%)	16 (17,2%)
	$\chi^2 = 2,04, p = 0,15$	
Переломи кісток	4 (4,9%)	11 (11,8%)
	$\chi^2 = 2,67, p = 0,1$	
Паратиреоїдектомія	4 (4,9%)	15 (16,1%)
	$\chi^2 = 5,7, p = 0,017$	

Отримані дані показали, що в історичній групі рівень загальної смертності був більш ніж в 1,7 раза вищим, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 1,76, 95% ДІ: 0,796–3,905). При цьому серцево-судинна смертність в історичній групі була більш ніж у 2,4 раза вищою, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,47, 95% ДІ: 0,929–6,558). Аналіз виживання не показав статистично значущої відмінності у хворих основної та історичної груп (рис. 5.6).

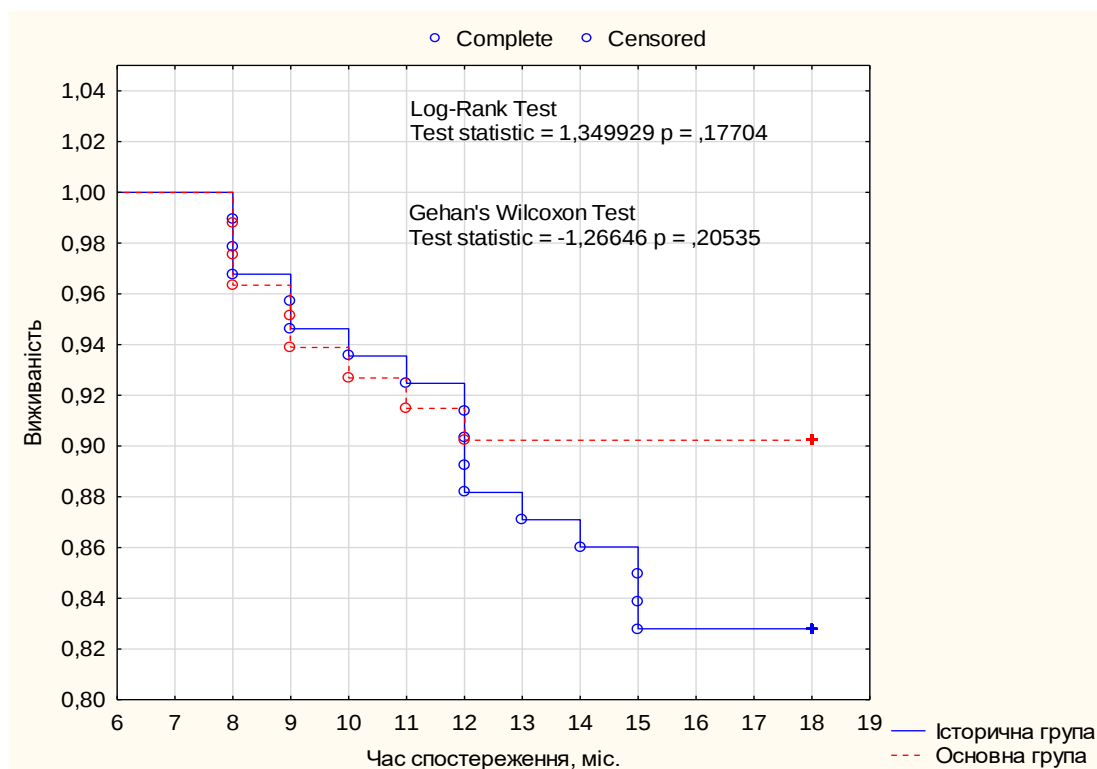


Рис. 5.6. Вживаність пацієнтів основної та історичної груп за період спостереження 18 міс.

За період спостереження (18 міс.) в основній групі зафіксовано 4 випадки переломів (4,9%). При цьому в історичній групі частота переломів була в 2,4 раза вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,425, 95% ДІ: 0,803–7,32).

Статистично значущою виявилася різниця в частоті паратироїдектомій: в історичній групі вона була майже в 3,3 раза вища, ніж в основній групі (RR 3,306, 95% ДІ: 1,143–9,565) – рис. 5.7.

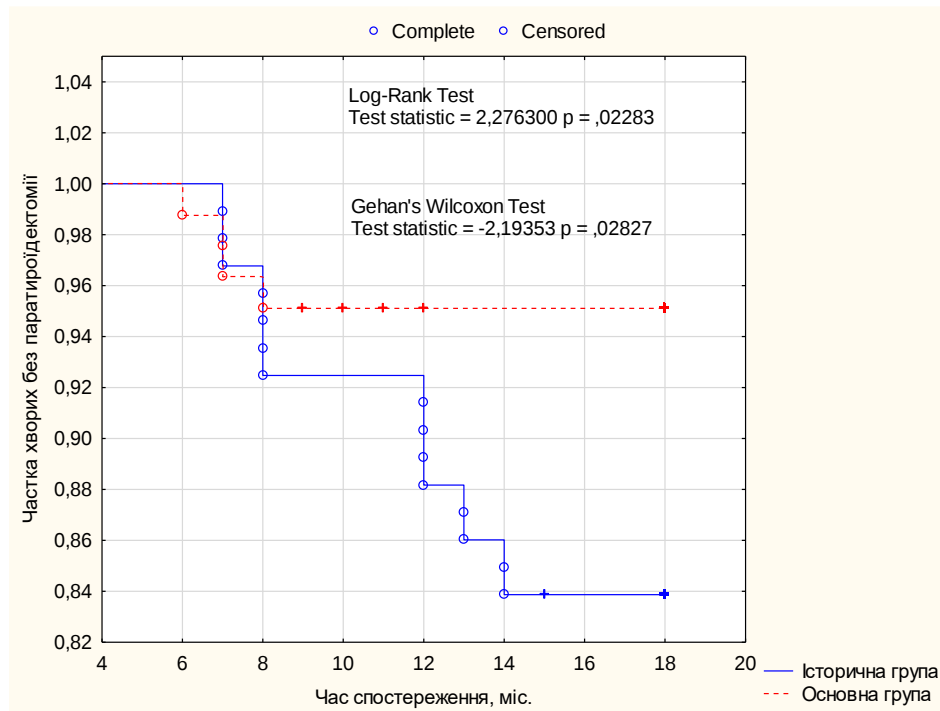


Рис. 5.7. Частота паратироїдектомій в основній та історичній групах

Отримані дані продемонстрували, що застосування цинакальцету протягом 18 міс. дозволило досягнути цільового рівня ПТГ у 64,9% пацієнтів. Застосування цинакальцету супроводжувалося зменшенням частоти переломів в 2,4 раза, однак ця різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$).

5.3. Вплив тривалого застосування кальциміметика нової генерації – етелкальцетиду у хворих, які лікуються ГД, на частоту переломів кісток

Метою фрагменту роботи було вивчити вплив кальциміметика нової генерації – етелкальцетиду на перебіг вторинного гіперпаратиреозу та наслідки у хворих на ХХН VД ст., які лікуються гемодіалізом, порівняно з гемодіалізними хворими, які не отримували лікування кальциміметиками.

До когортного дослідження було включено 203 пацієнти з ХХН V стадії, які отримували лікування ГД. Із загального числа хворих 71 пацієнт розпочинав терапію ВГПТ кальциміметиком етелкальцетидом

та 132 пацієнти, перебіг ВГПТ у яких було оцінено ретроспективно та які не отримували терапію кальциміметиками.

Динаміку показників ПТГ в основній та історичній групах подано на рис. 5.8. Зниження рівня ПТГ на 30% від базального зареєстровано через 3 місяці лікування у 39 (54,9%) хворих основної групи та 12 (9,1%) історичною групи відповідно ($p < 0,0001$). Після досягнення рівня ПТГ 500 пг/мл дозу етелькальцетиду не збільшували.

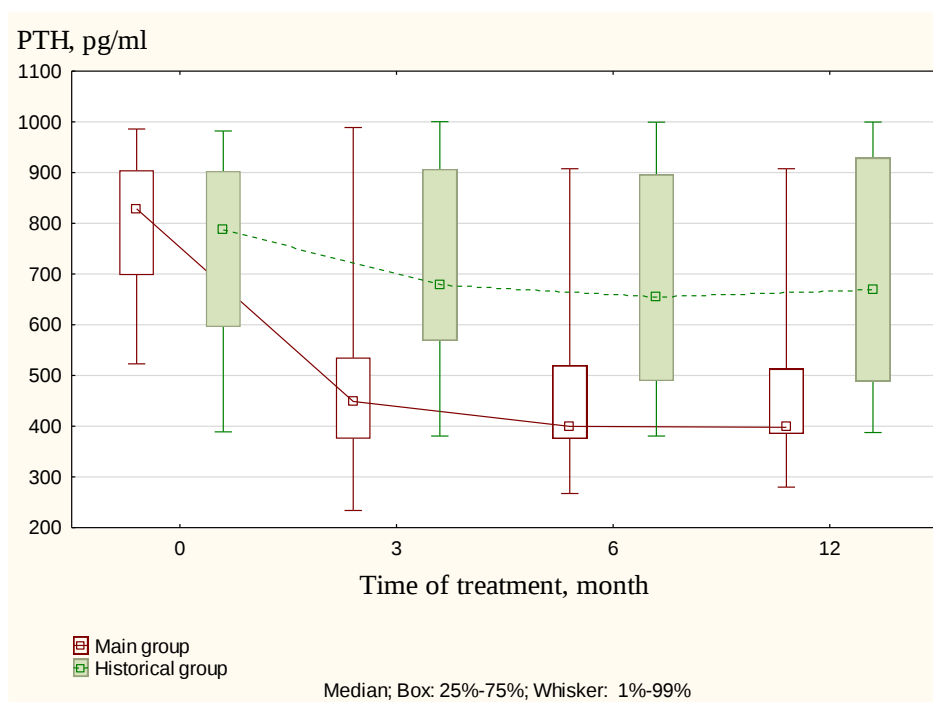


Рис. 5.8. Динаміка ПТГ в основній та історичній групах

Рівень ПТГ < 500 пг/мл досягли 44 (61,9%) хворих через 6 місяців лікування (24 тижні). Після досягнення рівня ПТГ 400 пг/мл переходили на підтримуючу дозу етелькальцетиду – 2,5–5 мг. Доза етелькальцетиду змінювалася щомісяця та в середньому становила $8,58 \pm 1,79$ мг. На момент завершення дослідження цільового рівня ПТГ досягли 52 (73,2%) хворих основної групи та лише 14 (10,6%) – групи порівняння ($p < 0,0001$).

Слід зазначити, що, окрім зниження сироваткового вмісту ПТГ, в основній групі хворих також констатовано і зниження сироваткових рівнів Ca та P (рис. 5.9).

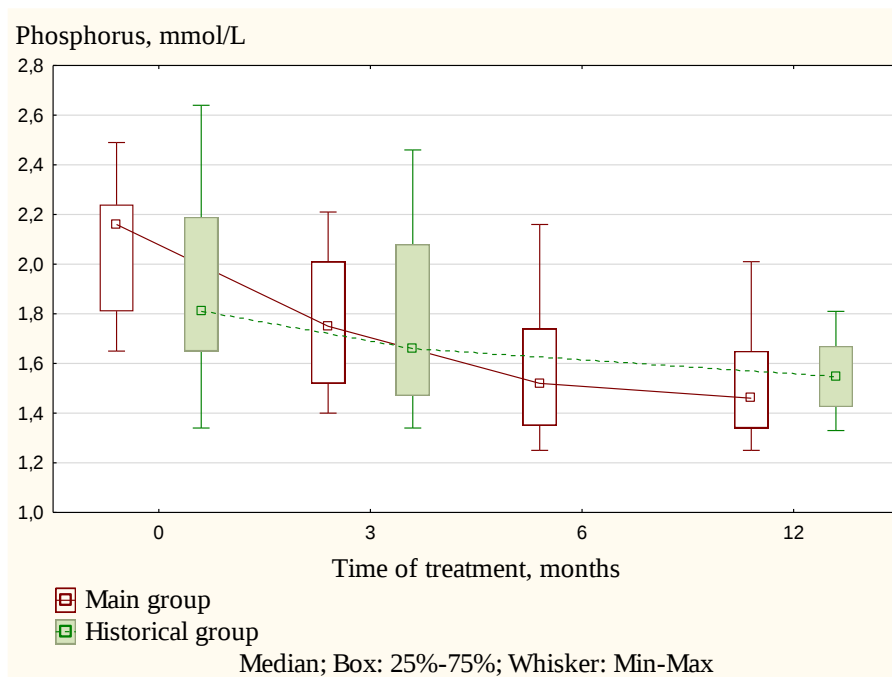


Рис. 5.9. Динаміка рівнів Са та Р упродовж 12 місяців спостереження

Сумарний термін спостереження становив 65,76 в основній та 112,22 пацієнто-років в історичній групах. Аналіз кінцевих точок дослідження дозволив констатувати суттєві відмінності в групах порівняння (табл. 5.3).

Протягом часу аналізу констатовано 36 випадків смерті. Аналіз залежно від причини демонструє домінуюче становище СС подій, що загалом зумовили 61,1% фатальних випадків.

При аналізі питомої ваги переломів кісток та паратиреоїдектомій у групах порівняння було встановлено що частота переломів втричі вища в історичній групі пацієнтів, порівняно з основною. Питома вага пацієнтів, які потребували паратиреоїдектомії, більш ніж утричі вища в історичній групі, ніж в основній ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

Клінічні наслідки, зареєстровані протягом 12 місяців у хворих
на ХХН VД ст. залежно від тактики лікування ВГПТ

Клінічні випадки	Групи хворих				P ₁ =	P ₂ =
	Основна група (n = 71)		Історична група (n = 132)			
	п / %	Рівень на 100 п/р)	п / %	Рівень на 100 п/р)		
Випадки смерті	10 / 14,1	15,21	26/ 19,7	23,2	0,3204	0,2541
Переломи кісток	2 / 2,8	3,0	11 / 8,3	9,8	0,1271	0,1072
Паратиреоїдектомії	3 / 4,2	4,6	17/ 12,8	15,1	0,0498	0,0420

Примітки: P₁ – статистичні відмінності питокої ваги випадків; P₂ – статистичні відмінності випадків на 100 п/р.

Аналіз побічних явищ в основній групі дозволив констатувати, що 17 (23,9%) хворих повідомили про одне, пов'язане з лікуванням, НЯ. Серед них констатовані: нудота у 12 хворих (16,9%), блювота – у 8 (11,3%), діарея – у 3 хворих (4,2%), головний біль – у 4 (5,6%), гіпертонія – у 5 (7,0%), гіпотензія – у 4 (5,6%), м'язові судоми – у 5 (7,0%), біль у кінцівках – у 4 (5,6%) пацієнтів, симптомна гіпокальціємія – у 8 хворих (11,3%). При цьому частота НЯ не залежала від дози лікарського засобу (ЛЗ). Констатовані НЯ не спонукали хворих до відмови від подальшого лікування, за медичними показаннями препарат також не відміняли. Симптомну гіпокальціємію лікували препаратами Ca, Vit. D і тимчасовим зменшенням дози етелкальцетиду. Безсимптомна гіпокальціємія була у 30 (42,2%) хворих.

5.4. Диференційована оцінка частоти переломів, ризику їх виникнення у хворих на ХХН, які лікуються ГД, залежно від лікування МКР

Ми визначали частоту переломів, ризик переломів та час виникнення переломів на тлі корекції МКР у хворих на ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Ми використовували клінічні дані, дані медичної документації, включаючи протокол операції, ідентифікацію перелому (визначення конкретних місць перелому, зокрема стегно, таз, верхню кінцівку, нижню кінцівку). Кілька анатомічно віддалених ділянок перелому в одного пацієнта реєструвалися як окремі випадки перелому.

Залежно від терапії МКР хворих було розподілено на три групи. Перша (I) – історична група ($n = 64$), до якої увійшли пацієнти з ХХН V ГД ст., які лікувалися гемодіалізом та не отримували сучасного лікування (кільційміметики – цинакальцет, або етелкальцетид та некальціймісткі фосфатбіндери). Проводилася лише корекція гіперфосфатемії кільціймісткими фосфатбіндерами (карбонат кальцію в дозі 1,5–2 г на добу в рівних частинах порошку під час вживання їжі або ацетат кальцію 1–1,5 г тричі на добу під час їжі).

У другій (II) групі ($n = 153$) були пацієнти, які отримували сучасну корекцію МКР (некальціймісткі фосфатбіндери та кальційміметики). Некальціймісткий фосфатбіндер – севеламер призначали в дозі по 1 табл. (800 мг) тричі на добу під час їжі за умови показника Р у плазмі крові 1,78–2,42 ммоль/л, при показниках Р плазми крові $> 2,42$ ммоль/л дозу севеламеру збільшували вдвічі: до 1,6 г тричі на добу. Дозування препарату змінювалося відповідно до інструкції виробника. Також для лікування МКР застосовували кальційміметики – цинакальцет або етелкальцетид. Початкова доза цинакальцету становила 30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету проводилося кожні 2–4 тижні. Цільовий рівень ПТГ становив < 400 пг/мл. Титрування проводилося до досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету 180 мг 1 раз на добу.

Етелкальцетид вводили внутрішньовенно в кінці кожного сеансу гемодіалізу. Дозування лікарського засобу змінювалося відповідно до інструкції виробника.

До третьої (III) – увійшли пацієнти ($n = 22$), яким додатково до сучасної терапії МКР призначалися активатори рецепторів вітаміну D – парікальцитол (у дозі 5–40 мг залежно від показників ПТГ) або вітамін Д₃ (0,25–0,5мкг/добу) за відсутності гіперфосфатемії та гіперкальціємії. Це була група удосконаленого сучасного лікування. Загальну характеристику досліджуваних хворих подано в табл. 5.4. У групах порівняння не було встановлено суттєвої різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок, показниками крові.

Первинною кінцевою точкою були нові епізоди переломів кісток.

Протягом терміну спостереження чотирьом хворим проведено трансплантацію нирки, з двома було втрачено зв'язок. Протягом двох років аналізу принаймні один епізод переломів кісток був зареєстрований у 27 хворих: в історичній групі – 15 (23,44%), в групі сучасної корекції МКР – 11 (7,19%) та в групі удосконаленої сучасної корекції МКР – 1 (4,55%).

Аналіз тривалості лікування до переломів дозволив констатувати, що кумулятивна частка хворих без епізодів переломів кісток протягом двох років була значно вищою в групі пацієнтів, які отримували сучасну (рис. 5.10) корекцією МКР, ніж пацієнтів історичної групи.

Кумулятивна частка хворих на ХХН V-ГД ст. та МКР, які дожили до кінця дослідження, без переломів кісток становила 75,8% та 92,6% відповідно в I та II групах ($p = 0,0006$). При цьому середня тривалість лікування хворого до переломів також була значно більшою при застосуванні сучасних терапевтичних стратегій лікування МКР (II група) та становила відповідно $695,77 \pm 10,19$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів у групі I ($p < 0,0001$).

Таблиця 5.4

Загальна характеристика досліджуваної когорти

Показник	Значення			P ₁ =	P ₂ =	P ₃ =
	група I n = 64	група II n = 153	група III n = 22			
Клінічні дані						
Причина ХХН VD ст.: ЦД (n / %)	25 / 39	70 / 46	12 / 54	0,3445	0,2227	0,4833
Стать: чоловіки	36 / 56	85 / 55	17 / 77	0,8928	0,0827	0,0514
Вік	60 ± 8,12	62 ± 7,21	59 ± 9,16	0,0739	0,6310	0,0801
Тривалість лікування ГД на початку дослідження (міс.)	43,96 ± 9,69	46,7 ± 9,25	44 ± 6,12	0,0511	0,8887	0,3939
Куріння (n / %)	30 / 46	72 / 47	9 / 40	0,8931	0,6272	0,5392
eKt/V (M ± SD)	1,38 ± 0,15	1,41 ± 0,18	1,34 ± 0,13	0,2420	0,2684	0,0806
ІМТ (кг/м ² ; M ± SD)	24,1 ± 4,9	25,5±5,1	23,2±3,4	0,0635	0,2558	0,0435
Гіпергідратація (n/%)	12 / 18	40 / 26	5 / 22	0,1115	0,6818	0,6882
Артеріальна гіпертензія (n / %)	48 / 75	102 / 66	15 / 68	0,1935	0,5249	0,8533
Лабораторні дані, M ± SD або Me [Q25; Q75]						
Альбумін (г/л)	34,3 ± 5,0	32,5 ± 7,0	31,9 ± 4,9	0,0633	0,0543	0,6984
Гемоглобін (г/л)	88,1 ± 14,8	92,1 ± 13,9	91,1 ± 12,5	0,0593	0,3970	0,7499
Гематокрит, %	29,7	31,5	30,4	0,7942	0,9509	0,9174
СРП (мг/л)	6,7 ± 2,6	7,5 ± 2,8	7,8 ± 1,5	0,0514	0,0642	0,6236
Фосфор (ммоль/л)	1,96 ± 0,51	2,11 ± 0,52	2,03 ± 0,35	0,0526	0,5527	0,4859
Кальцій (ммоль/л)	2,26 ± 0,18	2,18 ± 0,34	2,29 ± 0,27	0,0766	0,5577	0,1484
Паратгормон, пг/мл	493,8 [403; 790,7]	465,2 [403; 527,7]	547,6 [387; 744,7]	0,0890	0,5403	0,0719

Лужна фосфатаза, од./л	190,0 ± 44,71	202,0 ± 40,51	185,0 ± 35,62	0,0550	0,6361	0,0637
Vit. D	32,26 ± 9,20	30,12 ± 7,42	27,95 ± 8,48	0,0731	0,0567	0,2096

Примітка: P_1 = різниця показників: група 1 vs група 2; P_2 = різниця показників: група 1 vs група 3; P_3 = різниця показників: група 2 vs група 3.

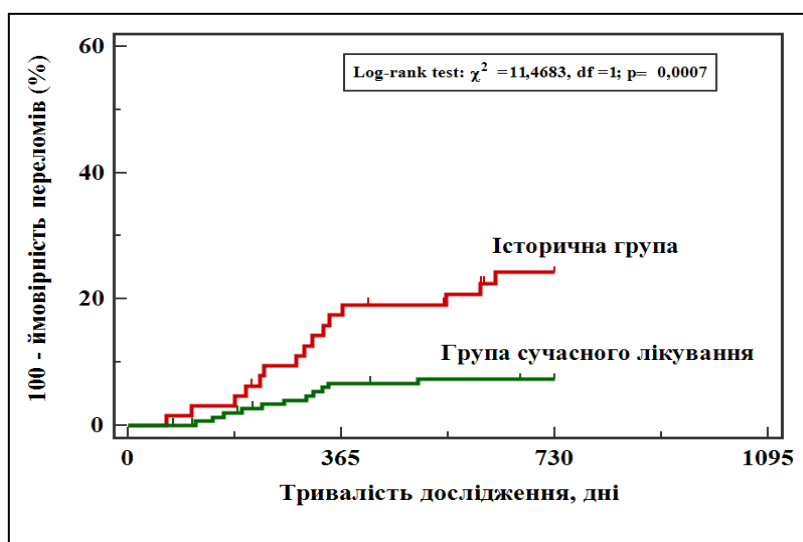


Рис. 5.10. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи сучасного лікування МКР

При аналізі частоти первинної кінцевої точки та тривалості участі в дослідженні до епізоду перелому у хворих I та III груп отримані також позитивні результати (рис. 5.11).



Рис. 5.11. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи удосконаленого сучасного лікування МКР

Ймовірність закінчення пацієнтами дослідження без випадків переломів протягом двох років становила 75,8% та 95,5%, відповідно I та III ($p = 0,0441$), середній час до настання первинної точки становив $630,88 \pm 24,29$ проти $724,38 \pm 5,48$ днів ($p < 0,0001$). Водночас застосування удосконаленого лікування (у хворих групи III) супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН VI Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838–0,9058). Призначення сучасного лікування МКР дозволило суттєво, більш ніж у 4 рази, знизити ризик переломів кісток у зазначеній популяції хворих (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965–0,5358).

Середній час до перелому у хворих, які отримували вдосконалене сучасне лікування МКР (група III), був більшим, ніж у групі сучасного лікування (група II), і становив відповідно $724,38 \pm 5,48$ проти $695,77 \pm 10,19$ дня ($p < 0,0001$). Кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження, без переломів кісток суттєво не відрізнялася і становила 95,5% та 92,6%, відповідно ($p > 0,05$) – рис. 5.12.

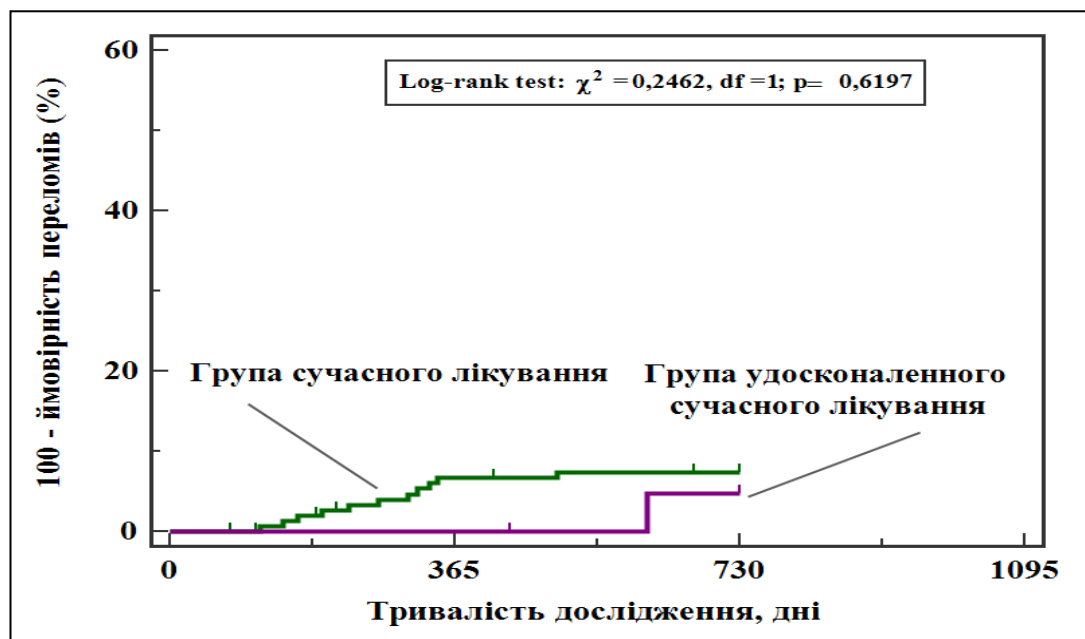


Рис. 5.12 Частота первинної кінцевої точки (переломів)
у хворих II та III груп

Подальший аналіз дозволив продемонструвати суттєві переваги застосування сучасних та вдосконалених методів лікування МКР у ГД хворих у збільшенні кумулятивної частки пацієнтів, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, порівняно з методами, що застосовувалися в попередні роки (рис. 5.13). Наше дослідження показало, що частота переломів значно зменшується при корекції МКР, а саме при застосуванні некальціймістких фосфатбіндерів, кальційміметиків та селективних активаторів вітаміну Д або вітаміну Д: в історичній групі – 23,44%, у групі сучасної корекції МКР – 7,19% та в групі вдосконаленої сучасної корекції МКР – 4,55%.

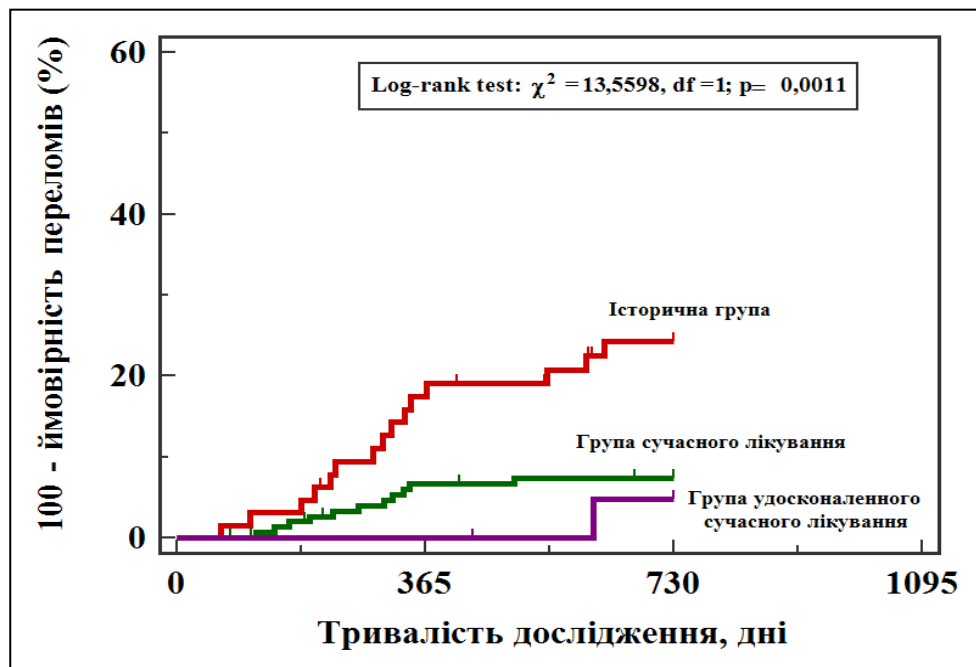


Рис. 5.13. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у групах порівняння

Отримані дані показали, що призначення некальціймістких фосфатбіндерів, кальційміметиків та парикальцитолу (або вітаміну Д за можливості) впродовж двох років хворим на ХХН-V ГД стадії сприяло зменшенню кумулятивної частки хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, і становила 95,5% проти 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$), збільшенню тривалості дослідження хворого до перелому – $724,38 \pm 5,48$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів ($p < 0,0001$). Водночас застосування

цього виду лікування супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН V Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838–0,9058). Проте кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження, без переломів кісток істотно не різнилась порівняно з групою II хворих і становила 95,5% та 92,6% відповідно ($p > 0,05$).

Отже, диференційована оцінка частоти переломів, ризику їх виникнення у хворих на ХХН-VГД залежно від лікування МКР показала, що призначення некальціймістких фосфатбіндерів, кальційміметиків та парикальцитолу (або вітаміну Д за можливості) впродовж двох років хворим на ХХН-V ГД стадії сприяло зменшенню кумулятивної частки хворих, які дожили до кінця дослідження, без переломів кісток і становила 95,5% проти 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$), збільшенню тривалості життя хворого до перелому – $724,38 \pm 5,48$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів ($p < 0,0001$), зниженню на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН V Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838–0,9058).

Наведені дані представлені в таких основних роботах:

1. Dudar I., Loboda O., Krasnyuk E., & Dudar S. Корекція гіперфосфатемії у хворих, які лікуються гемодіалізом: результати 12-місячного рандомізованого дослідження. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2022. № (3(75)). С. 63–72. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(75\).2022.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(75).2022.08).

2. Loboda O., Shifris I., Krasnyuk E., Dudar S., Savchuk V., Prusskiy F., & Kulish V. Ефективність тривалого застосування цинокальцету у гемодіалітичних хворих з вторинним гіперпаратиреозом: Проспективне дослідження з історичним контролем. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2021. № (1(73)). С. 12–21. Doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(73\).2022.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02)

3. Ankin M. L., Petryk T. M., Dudar S. L., Ladyka V. O. Differential assessment of fracture frequency and risk in patients undergoing hemodialysis depending on the treatment of mineral and bone disorders: Prospective cohort study with historical control. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023. № 4(80). С. 46–53. Doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06.

РОЗДІЛ 6

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГД, З ПЕРЕЛОМАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Якість життя (ЯЖ) – це категорія, яка включає в себе різні сторони життя людини: загальне задоволення життям, у тому числі здоров'ям, задоволення житлом, роботою, зайнятість, персональну безпеку та безпеку сім'ї, освіти та дозвілля.

Метою фрагмента дослідження було визначити предиктори якості життя (QoL) пацієнтів з ХХН-VГД із крихкими переломами. До досліджень були залучені 168 пацієнтів, які лікуються ГД.

Результати опитування пацієнтів I, II та III груп представлено в табл. 6.1.

Порівняння показників ЯЖ групи пацієнтів з переломами (неоперовані та оперовані, $n = 67$) та групи порівняння продемонструвало значно гірші (менше балів) показники ЯЖ у пацієнтів з переломами за п'ятьма з шести шкалами опитувальника (рис. 6.1).

Таблиця 6.1

Результати опитування ЯЖ пацієнтів з переломами та групи порівняння (Me [LQ; UQ])

Шкали ЯЖ	1 місяць після перелому			6 місяців після перелому		12 місяців після перелому		Група III (n=101)
	Група I+II (n = 67)	Група I (n = 28)	Група II (n = 39)	Група I (n = 28)	Група II (n = 39)	Група I (n = 28)	Група II (n = 39)	
Симптом/проблеми (бали)	56,25 [43,75; 66,67] ¹	55,21 [38,55; 64,59] ¹	56,25 [47,92; 66,67] ¹	55,21 [47,92; 67,71] ^{1,2}	72,92 [54,17; 85,42] ²	58,33 [52,08; 69,80] ^{1,2}	75,00 [60,42; 85,42]	72,92 [58,33; 83,33]
Вплив захворювання на повсякденне життя (бали)	53,13 [34,38; 62,50] ¹	50,00 [26,57; 60,94] ^{1,2}	53,13 [40,63; 68,75]	50,00 [42,19; 67,19] ^{1,2}	59,38 [43,75; 75,00] ²	54,69 [40,63; 62,50] ^{1,2}	59,38 [50,00; 71,88] ²	59,38 [46,88; 75,00]
Обтяжливість захворювання (бали)	18,75 [6,25; 37,50]	15,63 [3,13; 34,38] ¹	25,00 [12,50; 37,50]	25,00 [9,38; 31,25]	25,00 [18,75; 43,75]	15,63 [6,25; 31,25] ¹	31,25 [18,75; 43,75]	25,00 [12,50; 43,75]
SF-12 (бали)	27,50 [14,58; 37,08] ¹	22,92 [11,25; 34,79] ¹	27,50 [16,25; 42,50] ¹	30,63 [15,21; 46,46] ^{1,2}	34,58 [23,75; 71,25] ²	27,92 [15,42; 44,79] ^{1,2}	40,00 [27,50; 71,67] ²	35,83 [24,38; 62,29]
Фізичний сумарний компонент (бали)	20,83 [4,17; 33,33] ¹	18,75 [2,09; 29,17] ¹	25,00 [8,33; 41,67]	22,92 [4,17; 41,67] ^{1,2}	29,17 [16,67; 66,67] ²	20,83 [6,25; 29,17] ^{1,2}	37,50 [25,00; 66,67] ²	29,17 [12,50; 50,00]
Психічний сумарний компонент (бали)	31,67 [20,83; 43,33] ¹	31,25 [13,75; 40,84] ¹	34,17 [25,00; 43,33] ¹	36,25 [20,42; 51,25] ^{1,2}	38,33 [30,00; 75,83] ²	34,17 [20,83; 62,50] ²	46,67 [30,83; 80,00] ²	43,33 [30,83; 73,33]

Примітки: ¹ значні відмінності з групою III ($p < 0,05$); ² суттєві відмінності між групами I і II на етапі опитування ($p < 0,05$).

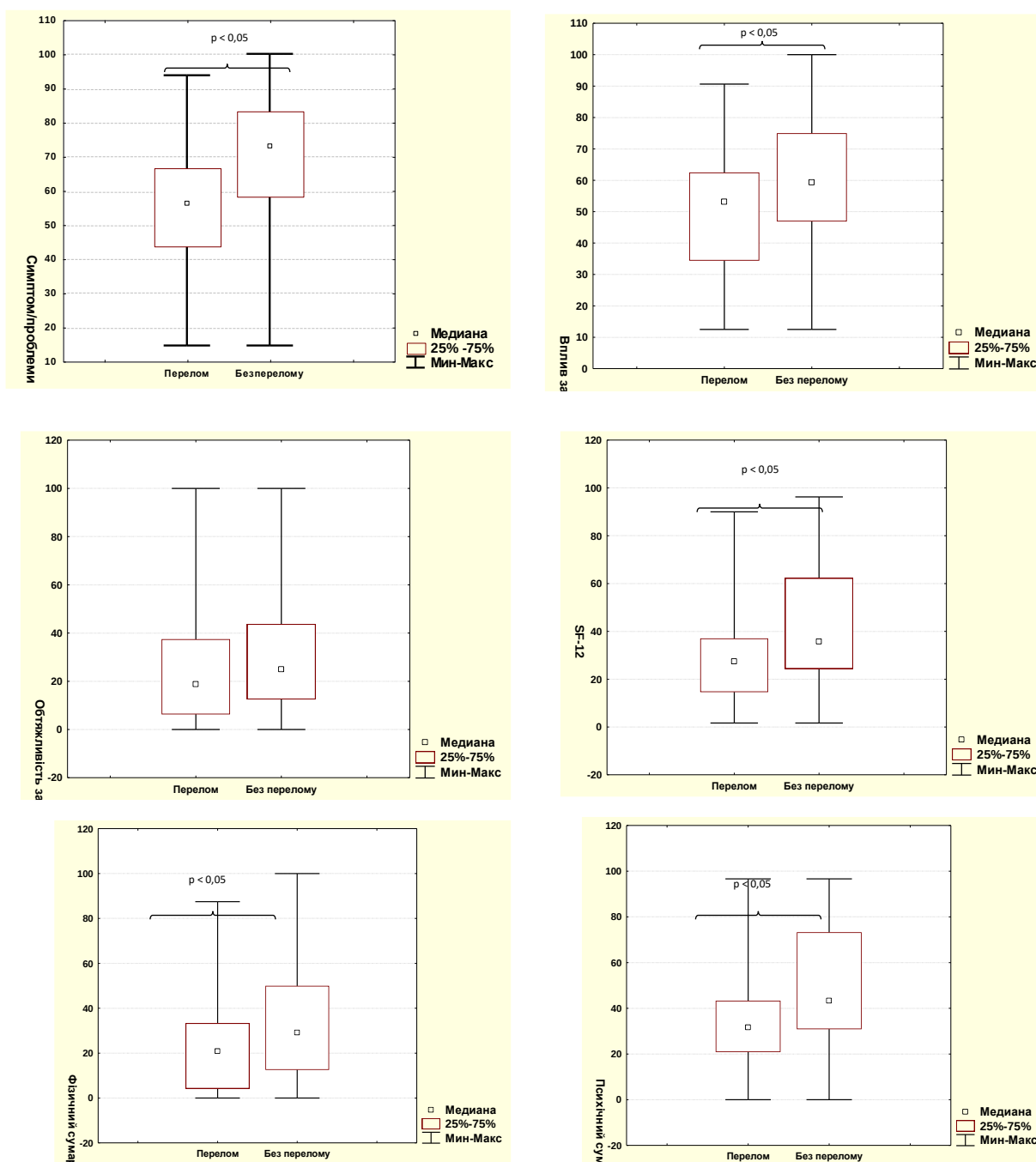


Рис. 6.1. Показники ЯЖ усіх пацієнтів з переломами (неоперовані та оперовані) через 1 місяць після перелому та групи порівняння

Отримані дані продемонстрували, що в пацієнтів з переломами за шкалою «Симптоми / проблеми» було 56,25 [43,75; 66,67] балів проти 72,92 [58,33; 83,33] балів групи порівняння ($p < 0,05$); за шкалами «Вплив захворювання на повсякденне життя», «SF-12», «Фізичний сумарний компонент», «Психічний сумарний компонент» – 53,13 [34,38; 62,50] проти 59,38 [46,88; 75,00] ($p < 0,05$), 27,50 [14,58; 37,08] проти 35,83 [24,38; 62,29] ($p < 0,05$), 20,83 [4,17; 33,33]

проти 29,17 [12,50; 50,00] ($p < 0,05$), 31,67 [20,83; 43,33] проти 43,33 [30,83; 73,33] ($p < 0,05$) відповідно.

Ці дані підтверджуються достовірними результатами дослідження рангової кореляції Спірмена між показниками ЯЖ та наявністю перелому (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

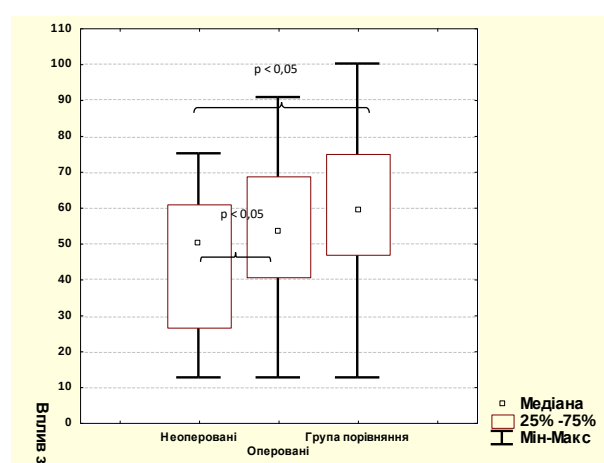
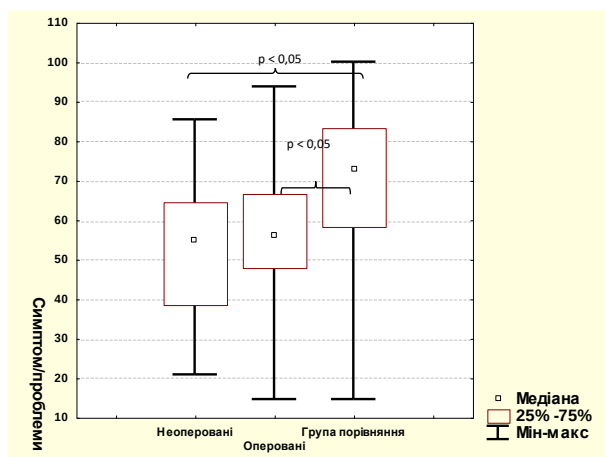
Зв'язок між показниками шкал ЯЖ та наявністю перелому

Шкали ЯЖ	r	p
Симптом / проблеми	0,37	< 0,05
Вплив захворювання на повсякденне життя	0,16	< 0,05
Обтяжливість захворювання	0,11	>0,05
SF-12	0,23	< 0,05
Фізичний сумарний компонент	0,19	< 0,05
Психічний сумарний компонент	0,23	< 0,05

Отримані дані свідчать, що переломи мають потужний негативний вплив на ЯЖ пацієнтів.

1. Вплив хірургічної тактики на показники ЯЖ.

Аналіз результатів опитування трьох груп на першому етапі (через 1 місяць після перелому) продемонстрував найнижчі показники ЯЖ неоперованих пацієнтів (рис. 6.2).



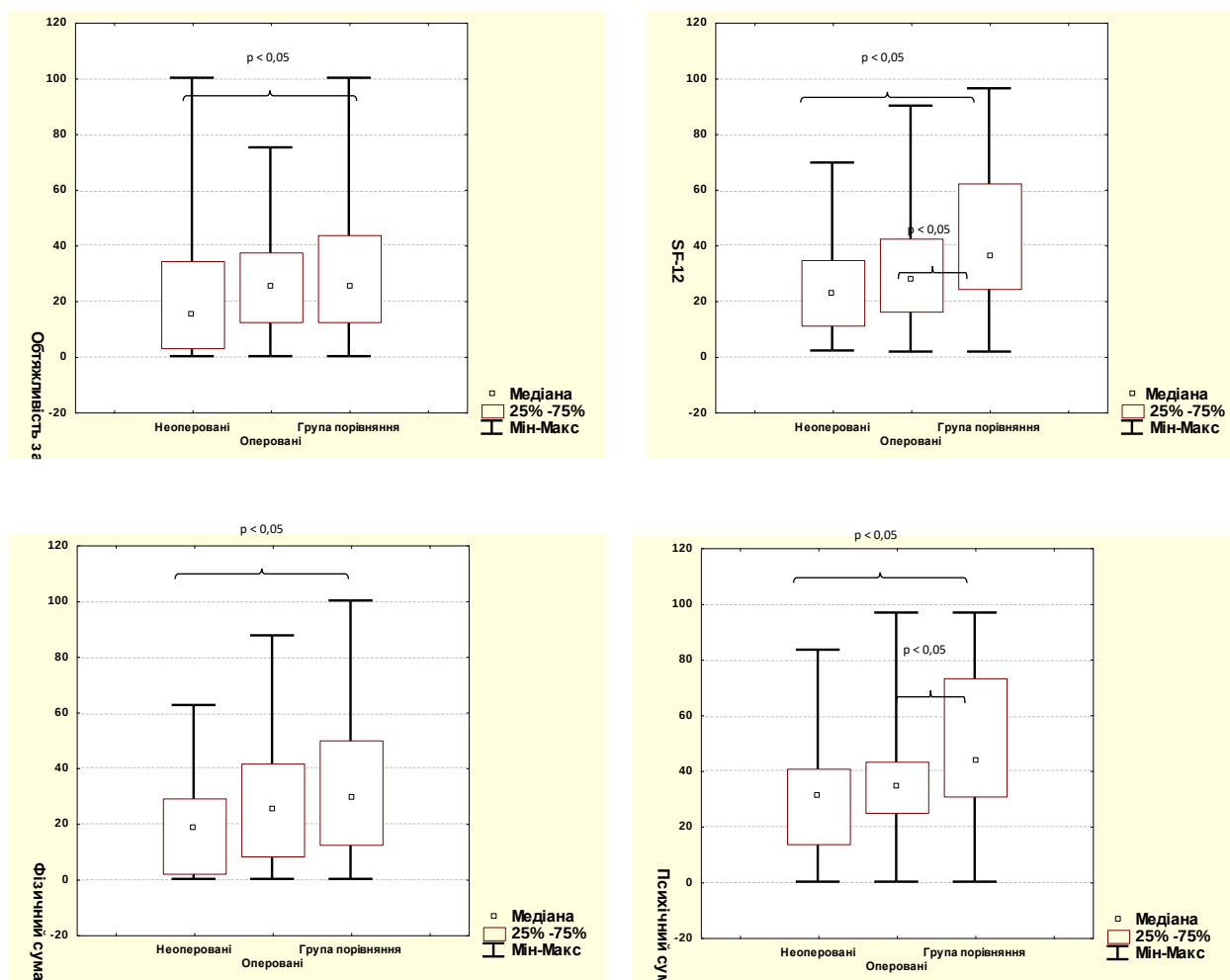


Рис. 6.2. Показники ЯЖ неоперованих (група I), оперованих (група II) пацієнтів з переломами через 1 місяць після перелому та групи порівняння (група III)

Неоперовані пацієнти порівняно з групою III мали значно менші показники за всіма шістьма шкалами. Результати оперованих пацієнтів посіли проміжне положення. Істотно менше балів у пацієнтів групи II від результатів групи III було за трьома шкалами: за шкалою «Симптоми / проблеми» 56,25 [47,92; 66,67] балів проти 72,92 [58,33; 83,33] групи III ($p < 0,05$), «SF-12» – 27,50 [16,25; 42,50] проти 35,83 [24,38; 62,29] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 34,17 [25,00; 43,33] проти 43,33 [30,83; 73,33] ($p < 0,05$) відповідно. Схожа ситуація спостерігалась при аналізі результатів опитування через 6 місяців після перелому (рис. 6.3).

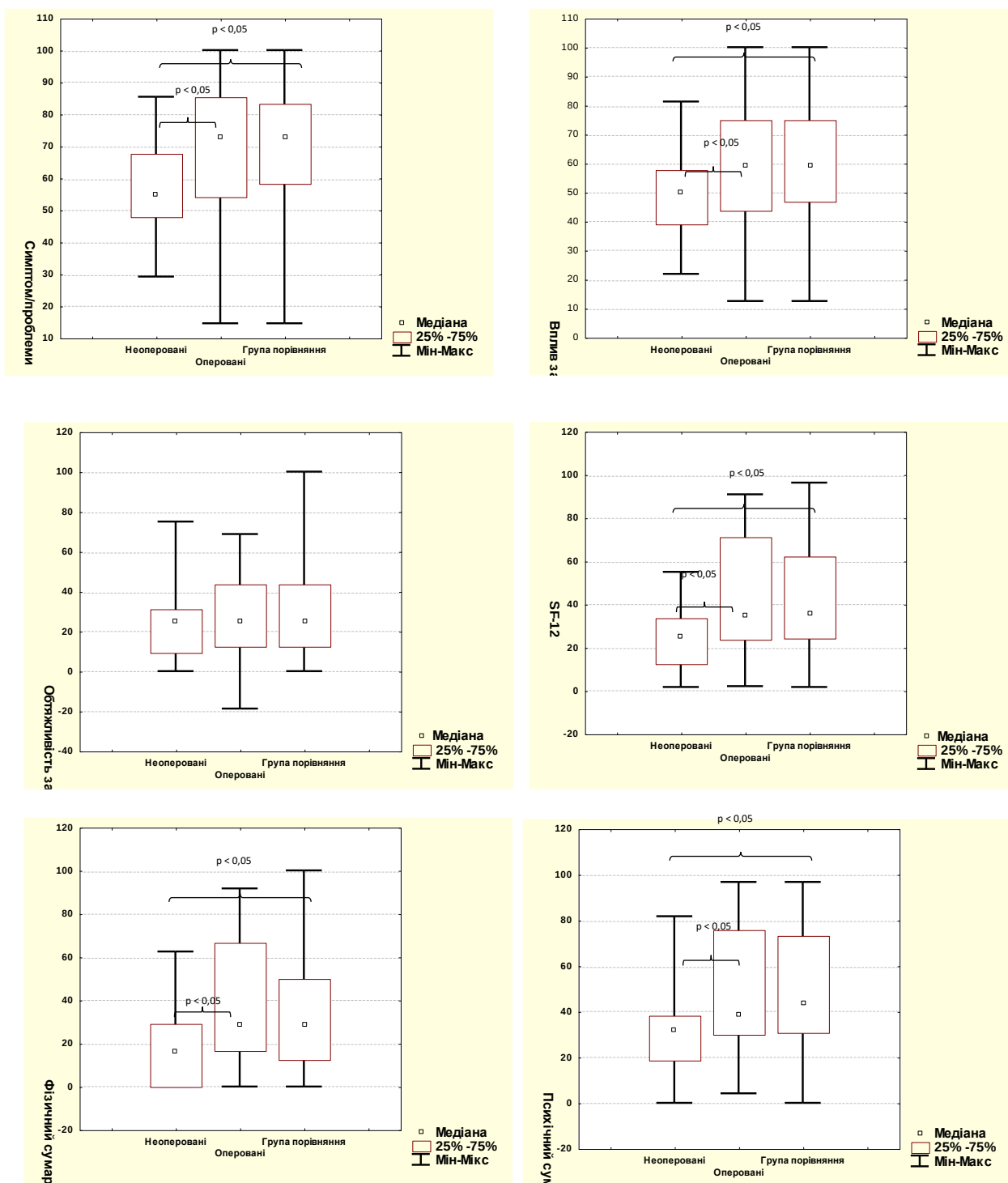


Рис. 6.3. Показники ЯЖ неоперованих, оперованих пацієнтів через 6 місяців після перелому та групи порівняння

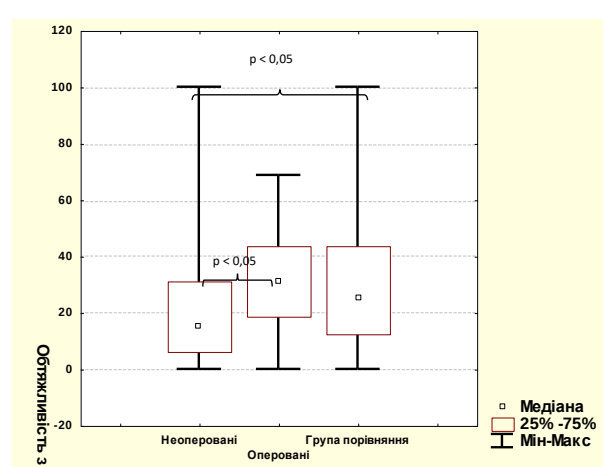
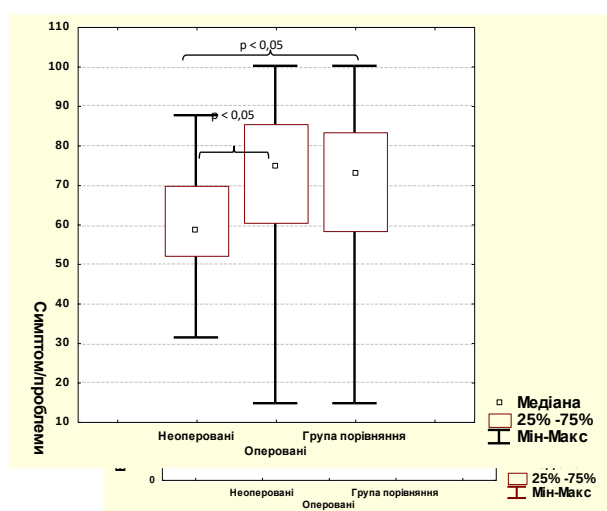
Неоперовані пацієнти з переломами мали набагато менші показники ЯЖ, ніж група III, за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 55,21 [47,92; 67,71] проти 72,92 [58,33; 83,33] ($p < 0,05$), «Вплив захворювання на повсякденне життя» – 50,00 [42,19; 67,19] проти 59,38 [46,88; 75,00] ($p < 0,05$), «SF-12» –

30,63 [15,21; 46,46] проти 35,83 [24,38; 62,29] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 22,92 [4,17; 41,67] проти 29,17 [12,50; 50,00] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 36,25 [20,42; 51,25] проти 43,33 [30,83; 73,33] ($p < 0,05$).

Показники ЯЖ групи II покращились та значно не відрізнялись від показників групи III. Водночас показники групи II були більші за показники групи I за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 72,92 [54,17; 85,42] проти 55,21 [47,92; 67,71] ($p < 0,05$), «Вплив захворювання на повсякденне життя» – 59,38 [43,75; 75,00] проти 50,00 [42,19; 67,19] ($p < 0,05$), «SF-12» – 34,58 [23,75; 71,25] проти 30,63 [15,21; 46,46] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 29,17 [16,67; 66,67] проти 22,92 [4,17; 41,67] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 38,33 [30,00; 75,83] проти 36,25 [20,42; 51,25] ($p < 0,05$).

Отримані дані опитування станом на 6 місяців після перелому свідчать не лише про те, що ЯЖ оперованих пацієнтів не відрізняється від ЯЖ групи порівняння, а й про більші темпи покращення показників оперованих пацієнтів порівняно неоперованими.

Ця тенденція зберігалась протягом наступних 6 місяців спостереження. Результати аналізу показників ЯЖ через 12 місяців після перелому подано на рис. 6.4.



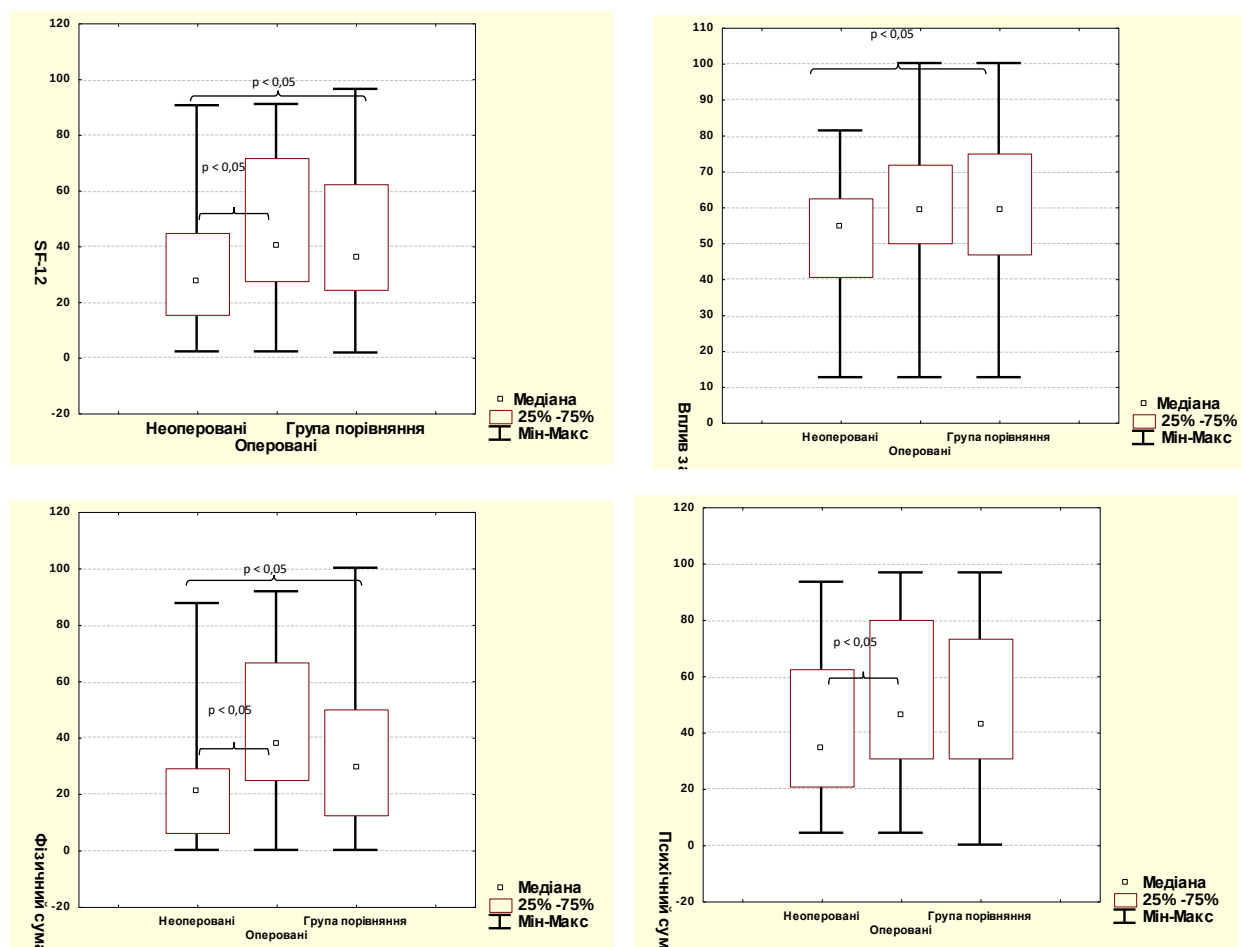


Рис. 6.4. Показники ЯЖ неоперованих, оперованих пацієнтів через 12 місяців після перелому та групи порівняння

Отримані дані продемонстрували, що група I (неоперовані) мали значно нижчі показники ЯЖ порівняно з групою III (порівняння) за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 58,33 [52,08; 69,80] проти 72,92 [58,33; 83,33] ($p < 0,05$), «Вплив захворювання на повсякденне життя» – 54,69 [40,63; 62,50] проти 59,38 [46,88; 75,00] ($p < 0,05$), «Обтяжливість захворювання» – 15,63 [6,25; 31,25] проти 25,00 [12,50; 43,75] ($p < 0,05$), «SF-12» – 27,92 [15,42; 44,79] проти 35,83 [24,38; 62,29] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 20,83 [6,25; 29,17] проти 29,17 [12,50; 50,00] ($p < 0,05$).

Аналіз порівняння показників ЯЖ продемонстрував достовірно менші показники ЯЖ групи I в порівнянні з групою II (оперованих пацієнтів) також за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 58,33 [52,08; 69,80] проти

75,00 [60,42; 85,42] ($p < 0,05$), «Обтяжливість захворювання» – 15,63 [6,25; 31,25] проти 31,25 [18,75; 43,75] ($p < 0,05$), «SF-12» – 27,92 [15,42; 44,79] проти 40,00 [27,50; 71,67] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 20,83 [6,25; 29,17] проти 37,50 [25,00; 66,67] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 34,17 [20,83; 62,50] проти 46,67 [30,83; 80,00] ($p < 0,05$). Водночас результати опитування оперованих пацієнтів суттєво не відрізнялись від результатів групи порівняння.

Нами відмічена тенденція до зростання показників ЯЖ протягом 12 місяців спостереження, хоча значних відмінностей між результатами опитування через 1 та 12 місяців після перелому не виявлено.

Аналіз порівняння показників ЯЖ продемонстрував значно менші показники ЯЖ групи I порівняно з групою II (оперованих пацієнтів) також за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 58,33 [52,08; 69,80] проти 75,00 [60,42; 85,42] ($p < 0,05$), «Обтяжливість захворювання» – 15,63 [6,25; 31,25] проти 31,25 [18,75; 43,75] ($p < 0,05$), «SF-12» – 27,92 [15,42; 44,79] проти 40,00 [27,50; 71,67] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 20,83 [6,25; 29,17] проти 37,50 [25,00; 66,67] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 34,17 [20,83; 62,50] проти 46,67 [30,83; 80,00] ($p < 0,05$). Водночас результати опитування оперованих пацієнтів суттєво не відрізнялись від результатів групи порівняння.

Нами відмічена тенденція до зростання показників ЯЖ протягом 12 місяців спостереження, хоча значних відмінностей між результатами опитування через 1 та 12 місяців після перелому не виявлено (табл. 6.3).

Аналіз результатів опитування через 1 місяць після перелому не виявив достовірної різниці в показниках ЯЖ груп IIa та IIб, тобто достовірних даних про вплив тактики лікування МКР на показники ЯЖ протягом першого місяця після перелому немає.

Показники ЯЖ пацієнтів груп IIa та IIб через 6 місяців після перелому.

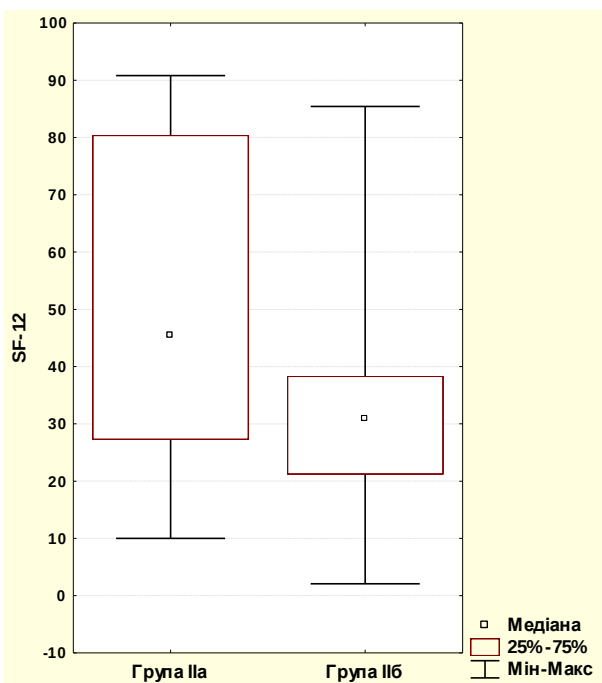
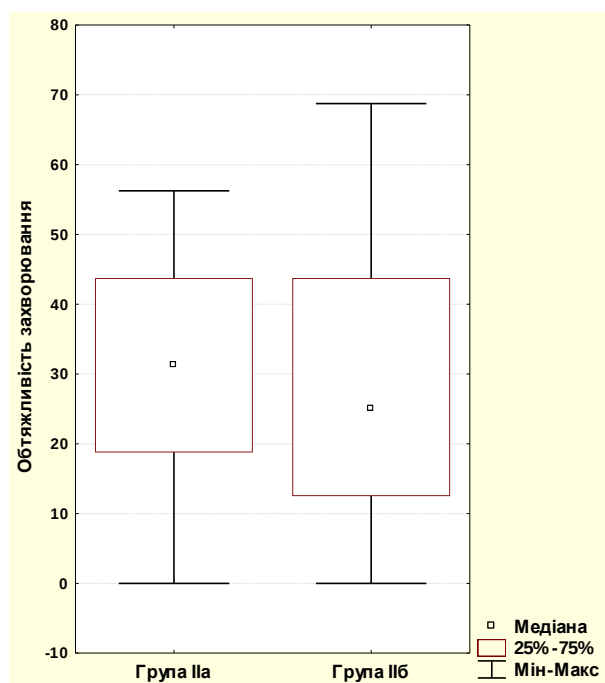
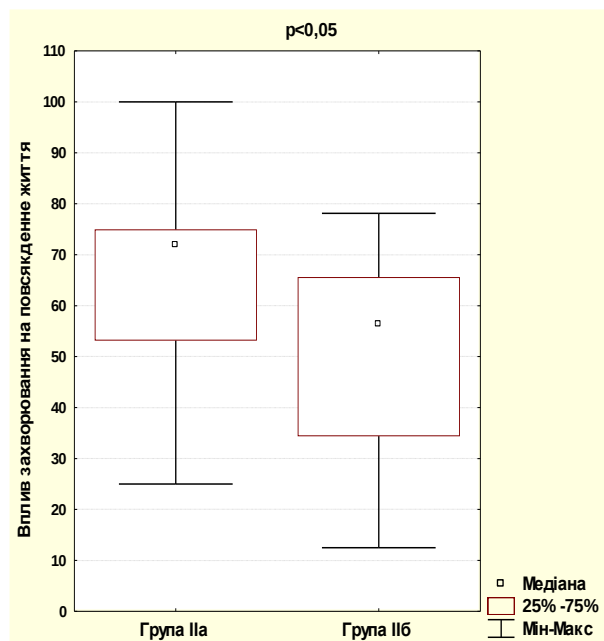
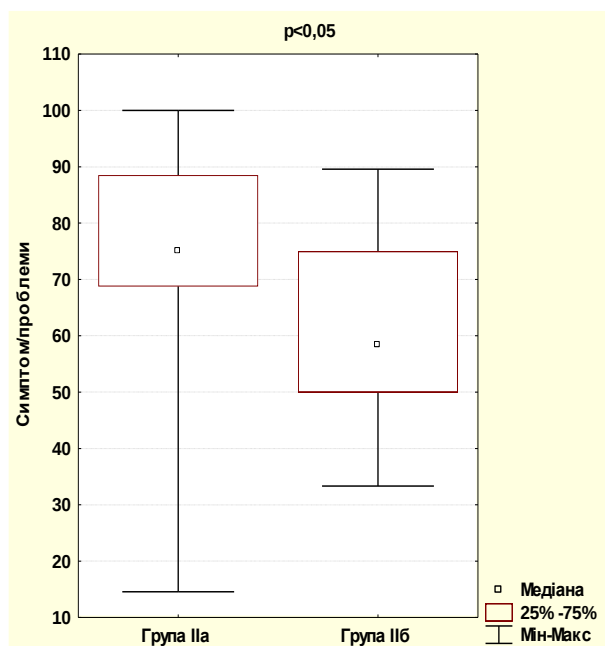
Таблиця 6.3

Результати опитування ЯЖ пацієнтів з переломами підгруп Па та Пб (Me [LQ; UQ])

	1 місяць		6 місяців		12 місяців	
	Па (n = 20)	Пб (n = 19)	Па (n = 20)	Пб (n = 19)	Па (n = 20)	Пб (n = 19)
Симптом / проблеми	59,38 [52,09; 68,75]	52,08 [43,75; 62,50]	75,00 [68,75; 88,55] ¹	58,33 [50,00; 75,00] ¹	80,21 [70,83; 89,59] ¹	70,83 [50,00; 77,08] ¹
Вплив захворювання на повсякденне життя	60,94 [51,57; 75,00]	50,00 [34,38; 62,50]	71,88 [53, 13; 75,00] ¹	56,25 [34, 38; 65,63] ¹	65,63 [51,57; 75,00] ¹	56,25 [40,63; 62,50] ¹
Обтяжливість захворювання	25,00 [12, 50; 37, 50]	18,75 [6,25; 43,75]	31,25 [18,75; 43,75]	25,00 [12,50; 43,75]	31,25 [25,00; 40,63]	25,00 [12,50; 50,00]
SF-12	31,46 [26,46; 42,50]	23,75 [13,33; 34,58]	45,42 [27,29; 80,42]	30,83 [21,25; 38,33]	58,96 [33,75; 82,92] ¹	35,42 [21,25; 58,33] ¹
Фізичний сумарний компонент	29,17 [16,67; 45,84]	12,50 [4,17; 29,17]	37,50 [18,75; 72,92]	29,17 [8,33; 37,50]	45,84 [31,25; 75,00] ¹	29,17 [8,33; 41,67] ¹
Психічний сумарний компонент	35,42 [30,42; 40,83]	28,33 [19,17; 41,67]	49,17 [34,17; 84,59] ¹	35,00 [20,83; 45,83] ¹	72,08 [35,84; 89,59] ¹	42,50 [26,67; 61,67] ¹

Примітки: ¹ достовірні відмінності між групами Па та Пб на етапі опитування ($p < 0,05$); ² достовірні відмінності між етапами опитування однієї групи ($p < 0,05$)

Показники ЯЖ пацієнтів груп Іа та ІІб через 6 місяців після перелому.



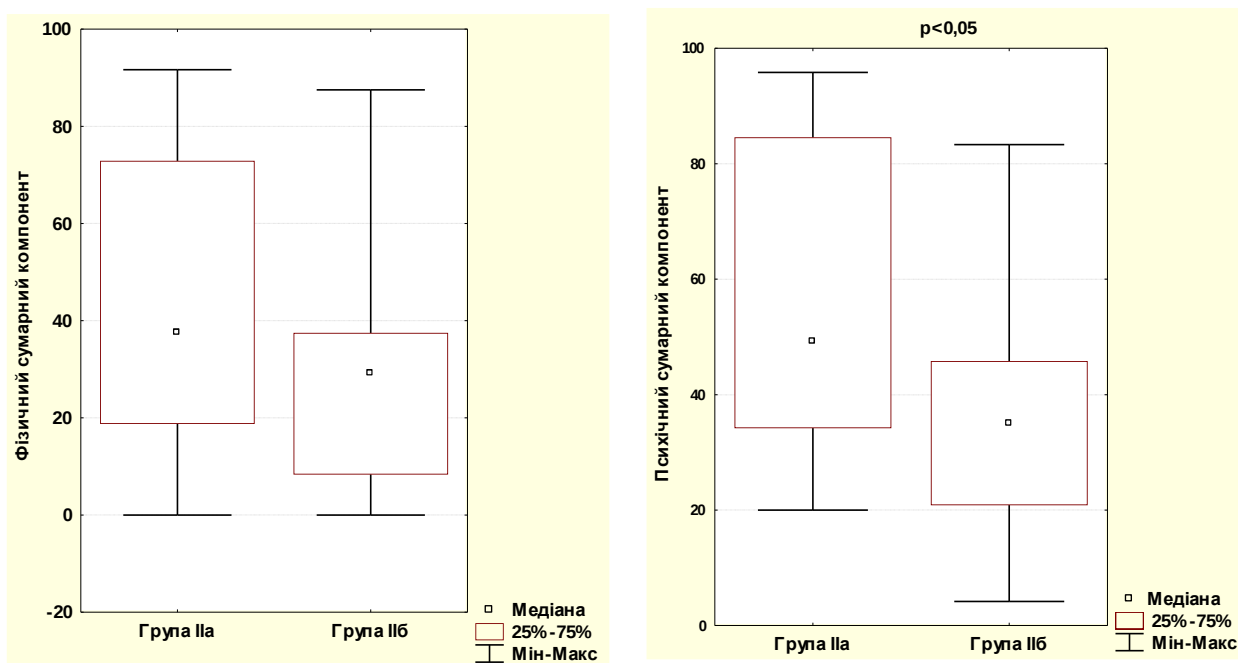
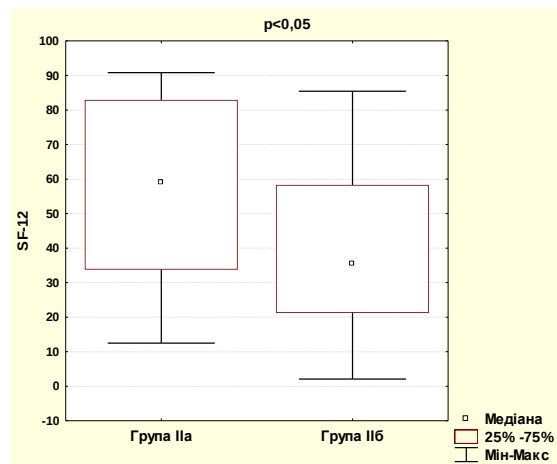
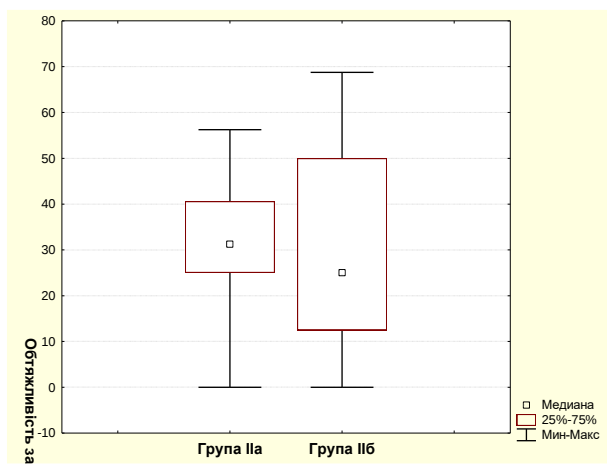
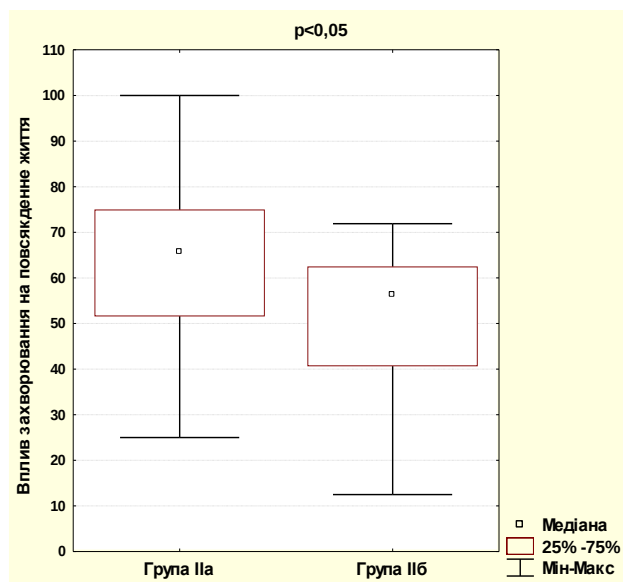
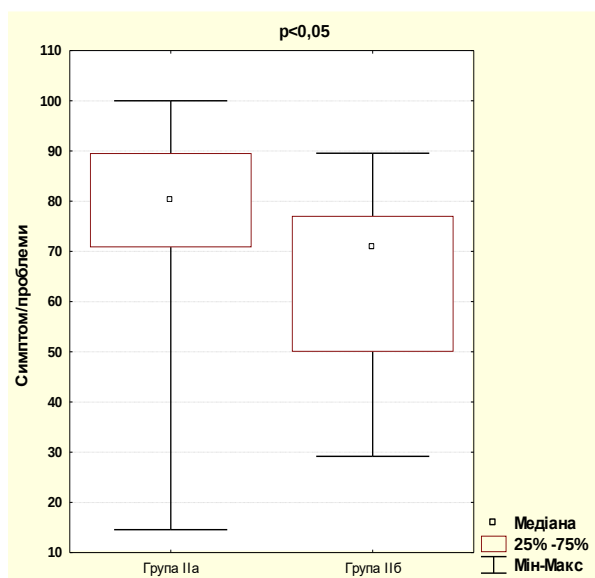


Рис.6. 5 Показники ЯЖ пацієнтів груп IIa та IIб через 6 місяців після перелому

Аналіз результатів опитування через 6 місяців після перелому виявив значно більші показники ЯЖ групи IIa порівняно з показниками групи IIб за трьома шкалами: «Симптом / проблеми» – 75,00 [68,75; 88,55] проти 58,33 [50,00; 75,00] ($p < 0,05$), «Вплив захворювання на повсякденне життя» – 71,88 [53,13; 75,00] проти 56,25 [34,38; 65,63] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 72,08 [35,84; 89,59] проти 35,00 [20,83; 45,83] ($p < 0,05$) відповідно. Тобто через 6 місяців після перелому хворі групи інтенсивного лікування МКР продемонстрували кращі показники ЯЖ за вищезазначеними шкалами.

Тенденція до більших показників ЯЖ групи IIa (інтенсивного лікування МКР) в порівнянні з групою IIб констатована й при аналізі результатів опитування через 12 місяців після перелому (рис. 6.6).



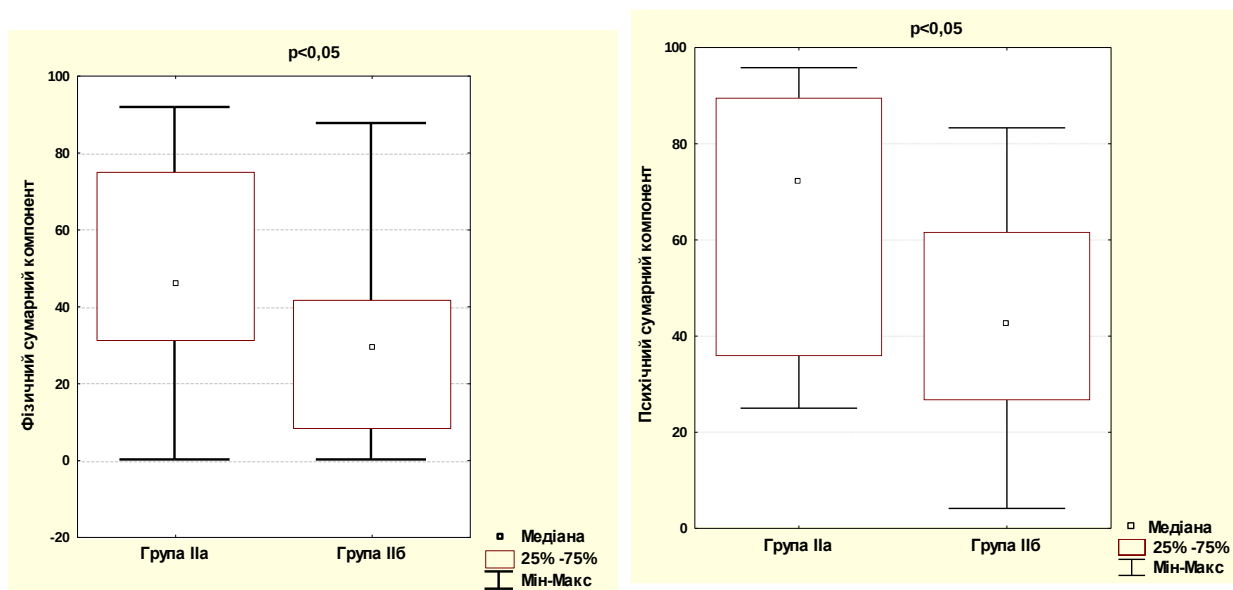


Рис. 6.6. Показники ЯЖ пацієнтів груп IIa та IIб через 12 місяців після перелому

Аналіз результатів опитування через 12 місяців після перелому продемонстрував значно більші показники ЯЖ групи IIa порівняно з показниками групи IIб за п'ятьма шкалами: «Симптом / проблеми» – 80,21 [70,83; 89,59] проти 70,83 [50,00; 77,08] ($p < 0,05$), «Вплив захворювання на повсякденне життя» – 65,63 [51,57; 75,00] проти 56,25 [40,63; 62,50] ($p < 0,05$), «SF-12» – 58,96 [33,75; 82,92] проти 35,42 [21,25; 58,33] ($p < 0,05$), «Фізичний сумарний компонент» – 45,84 [31,25; 75,00] проти 29,17 [8,33; 41,67] ($p < 0,05$), «Психічний сумарний компонент» – 72,08 [35,84; 89,59] проти 42,50 [26,67; 61,67] ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, група IIa (інтенсивного лікування МКР) продемонструвала кращі показники ЯЖ порівняно з групою IIб. Збільшення значно кращих результатів з трьох шкал під час опитування через 6 місяців після перелому до 5 шкал під час опитування після 12 місяців підтверджує краще відновлення ЯЖ у групі пацієнтів інтенсивного лікування МКР.

Ці дані підтверджуються помітним позитивним зв'язком показників ЯЖ з інтенсивністю лікування МКР за результатами опитування через 12 місяців після перелому (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Зв'язок між показниками ЯЖ та інтенсивністю лікування МКР

Шкали ЯЖ	r	p
Симптом / проблеми	0,36	< 0,05
Вплив захворювання на повсякденне життя	0,36	< 0,05
Обтяжливість захворювання	0,07	> 0,05
SF-12	0,36	< 0,05
Фізичний сумарний компонент	0,36	< 0,05
Психічний сумарний компонент	0,35	< 0,05

Отримані дані дозволяють зробити такі висновки:

1. ЯЖ пацієнтів з переломами залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики.
2. Темпи покращення показників ЯЖ оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих.

Через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за низкою показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані.

Через 6 місяців після перелому оперовані пацієнти мають ЯЖ, що співставна з ЯЖ пацієнтів групи порівняння (хворих без переломів).

3. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновленню всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних.

4. Показники ЯЖ в групі хворих, яким проводилося сучасне вдосконалене лікування МКР, порівняно з групою хворих без лікування МКР були значно кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН V стадії) – загальноновизнана проблема охорони здоров'я. Лікування ХХН V стадії є дорогим (споживає 2–3% бюджету охорони здоров'я багатих країн) і стає безумовним тягарем для пацієнтів, їхніх сімей і системи охорони здоров'я [1, 2]. Проблема зростає, оскільки захворюваність на термінальну стадію ХХН підвищується в усьому світі, а найшвидше зростання спостерігається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [4–6]. Мінеральні та кісткові розлади (МКР) починаються на ранніх стадіях ХНН, але клінічні наслідки – біль у кістках і переломи виникають переважно у хворих на V стадії хворих на ХХН, які лікуються методами НЗТ загалом, і в першу чергу ГД. Частота переломів у пацієнтів із ХХН V-ГД впливає на високі показники захворюваності, смертності та показники якості життя хворих, які лікуються ГД, ризик смерті збільшується у 3,7 раза, ризик госпіталізацій – у 4 рази [7, 8, 10]. В основі підвищення рівня переломів у хворих на ХХН лежить остеопороз, проте при ХХН розвиваються порушення мінерального обміну внаслідок зниження функції нирок, гормональний дисбаланс, вторинний гіперпаратиреоз, недостатнє харчування, схильність хворих до падінь через м'язову слабкість, тощо [11, 12]. Згідно численними статистичними даними частота переломів скелета у пацієнтів з ХХН значно зросла за останні десять років. Більшість дослідників відмічають пряму кореляцію між частотою виникнення переломів та МКР. Ризик переломів зростає в п'ять разів для пацієнтів з ХХН, які лікуються ГД, а частота переломів становить 12–99 на 1000 пацієнто-років [3, 5]. Проблема профілактики й підвищення ефективності лікування переломів кісток у хворих на ХХН V-ГД стадії залишається нагальною з огляду на вплив переломів кісток на тривалість та якість життя пацієнтів, а наявні підходи до профілактики та лікування однозначно не вирішені, та на думку багатьох вчених – неоднозначні. На сьогодні існує великий пробіл у знаннях щодо

профілактики та лікування переломів кісток у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються методами НЗТ. Крім того, незважаючи на значний прогрес у розумінні хвороб кісток при ХХН, більшість клінічних та біохімічних мішеней, що використовуються в клінічній практиці, залишаються суперечливими, що призводить до недостатнього управління МКР [13]. Медикаментозні засоби, що корегують системний обмін мінеральних речовин, можуть призвести до покращення морфології кісток у хворих на ХХН. Існуючий алгоритм лікування МКР потребує його аналізу (за відсутності єдинного погляду на дію препаратів, які впливають на мінеральний обмін, – кальційміметики, фосфатбіндери, активатори рецепторів вітаміну D) на частоту переломів у хворих, які лікуються методами НЗТ, і в першу чергу ГД [14]. Підлягає уточненню питання доцільності призначення препаратів, які безпосередньо діють на кістку, з одного боку, та в комплексі з препаратами, які впливають на мінерально-гуморальний сектор, з другого боку, що може бути перспективною стратегією профілактики патологічних переломів у пацієнтів із ХХН, а також лікування МКР. Мета роботи: попередити виникнення та покращити ефективність лікування переломів у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД, шляхом поєднання сучасних ортопедичних методик та лікування МКР. Реалізація мети дослідження передбачала вирішення таких завдань: вивчити частоту переломів і локалізацію переломів у хворих на ХХН, які лікуються ГД, вивчити особливості мінерального обміну та функції паращитовидних залоз, вивчити зв'язок МКР із процесами хронічного запалення, а саме рівнями прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α), з активністю оксидативних процесів та антиоксидантного захисту крові, встановити предиктори переломів кісток у хворих на ХХН-VГД стадії, вивчити вплив лікування МКР кальційміметиками (цинакальцетом та етилкальцетидом), некальціймісткими фосфатбіндерами, активатором рецепторів вітаміну D у паращитовидній залозі – парікальцитолом або Vit. D (за відсутності гіперкальціємії та гіперфосфатемії) на частоту переломів, результати лікування (оперативного, консервативного) та якість життя хворих на ХХН-V стадії, які лікуються ГД.

Вивченню підлягали також ризик переломів та смерті, кумулятивне виживання та якість життя пацієнтів залежно від відсутності / наявності переломів та залежно від тактики лікування: оперативне, консервативне, застосування препаратів, які корегують МКР або ні.

У дослідження включено 291 хворого на ХХН-V стадії, які лікувалися ГД та мали ВГПТ, у 67 хворих констатовані переломи кісток різної локалізації.

Беручи до уваги неоднотайність даних відносно патогенезу переломів у хворих на ХХН-VГД, ми проаналізували рівні фосфору, кальцію, паратгормону, вітаміну Д та лужної фосфатази сироватки крові у хворих на ХХН-VГД залежно від наявності / відсутності переломів.

Наші дані показали істотне підвищення рівня фосфору у хворих, які мають переломи кісток. З метою встановлення значення показників рівня Р на виникнення переломів усіх хворих за рівнем фосфору поділили на дві групи: 1-а група – рівень фосфору $< 2,0$ ммоль/л ($n = 83$) та 1-б група хворих з рівнем фосфору $> 2,0$ ммоль/л ($n = 71$). Аналіз частоти переломів в 1а та 1б групах показав, що в 1-а групі було 15 переломів – 18,0%, водночас у 1-б групі було 26 переломів – 36,6%. Це переконливо продемонструвало, що при високих показниках фосфору частота переломів істотно (понад удвічі) вища, ніж у групі хворих з меншими показниками фосфору. Голландське дослідження, проведене в нормальній популяції (2016) [219], продемонструвало, що підвищення рівня Р у сироватці крові, навіть у межах нормального діапазону, безпосередньо пов'язане з ризиком перелому як у чоловіків, так і в жінок (HR 1,47; 95% ДІ 1,31–1,65 для кожного мг/дл Р), незалежно від МЩК і споживання фосфатів та після коригування можливих супутніх факторів (PTH і ФРФ23). Рівень Р сироватки був обернено пропорційно пов'язаний з МЩКТ у поперековому відділі хребта (переважно трабекулярної кістки) в чоловіків. Ризик перелому, пов'язаний з рівнем сироваткового Р, не залежить від корекції FGF-23.

Це свідчить, що саме P може бути причетним до підвищеного ризику переломів у цій когорті [220].

У пацієнтів з ХХН також встановлено, що при збільшенні концентрації P у сироватці крові на кожні 1 мг/дл ризик госпіталізації при переломі збільшується на 12% [221]. Низка перехресних досліджень показали, що рівень P був вищим у літніх суб'єктів і в пацієнтів з ХХН-ВГД з попередніми переломами крихкості порівняно з суб'єктами без переломів, але жодних проспективних досліджень не проводилося. З іншого боку, інші дослідження, що розглядали взаємозв'язок між параметрами мінерального обміну та виникненням переломів у пацієнтів, які перебувають на ГД, повідомляли лише про незначну роль ПТГ або взагалі про відсутність впливу кальцію та фосфору на ризик переломів [222]. Протиріччя літературних даних залишає актуальним питання: чи є порушення мінерального обміну справжніми передіснуючими чинниками переломів при ХХН. На думку Piergiorgio Messa (2016), докази того, що параметри мінерального обміну відіграють головну причинну роль у такому клінічному ускладненні як переломи, є мізерними та суперечливими, і, безумовно, підлягають подальшим проспективним дослідженням [223].

Наше дослідження продемонструвало, що хворі з ХХН-ВГД із переломами мають істотно вищі показники ПТГ і ЛФ та низькі показники вітаміну D. Зменшення виведення P через нирку у хворих на ХХН призводить до збільшення FGF23, а це, зі свого боку, зменшує рівень вітаміну D у сироватці крові, що супроводжується збільшенням РТН [224]. Такі зміни відбуваються на дуже ранніх стадіях ХХН, при зменшенні ШКФ < 60 мл/хв/1,73м². ПТГ підвищується разом з ЛФ (молекулою, яка найкраще характеризує кісткову гістоморфометрію). Як низькі, так і високі значення РТН змінюють оборот кісток і підвищують ризик перелому [225].

До того ж наше дослідження показало, що рівень ЛФ у групі хворих із переломами значно перевищував рівень ЛФ у групі хворих без переломів

($p < 0,001$). Отримані дані збігаються з даними японських колег і підтверджують, що підвищений рівень ЛФ у сироватці крові є ймовірним маркером прискореної метаболічної активності в кістках та асоціюється з більшим ризиком переломів у хворих на ХХН тв ВГПТ, які лікуються ГД [235].

Наші дані продемонстрували низький рівень вітаміну D у хворих, які лікуються ГД, що збігається з теоретичними та клінічними дослідженнями: в літературі показано, що рівні вітаміну D нижче 20 нг/мл призводять до дефекту мінералізації та формування кістки, а рівні вище 40 нг/мл спричиняють зниження обміну кісток, хоча їхня участь у переломах не була оцінена. Фактично лише кілька досліджень аналізували взаємозв'язок між низьким рівнем кальцидіолу та переломами, і тільки деякі виявили, що низькі рівні вітаміну D збільшують цей ризик [227]. У метааналізі Nigwekar S. U. зі співавт. 2012 [237] не було виявлено жодної користі від добавок вітаміну D для зменшення переломів у пацієнтів з ХХН, хоча це є дуже дискутабельною темою для широкої популяції. Нещодавнє дослідження Armstrong R. A. зі співавт. [229] продемонструвало збільшення частоти стресових переломів, пов'язаних із низькою концентрацією вітаміну D у сироватці крові здорових людей.

У пацієнтів, які лікуються ГД, системне запалення характеризується істотною активацією та відіграє ключову роль у підвищеній захворюваності та смертності. Багато факторів можуть сприяти активації запалення в даній когорті хворих. Насправді нирки є одним із найбільш метаболічно активних органів, що робить їх особливо вразливими до запальних пошкоджень [230].

Запальний стан, який характерний для ХХН, може бути пов'язаний з рівнем ПТГ. Деякі дослідження показали, що запалення може викликати необоротне окислення залишків метіонін-сульфону в структурі ПТГ. Ці зміни в тривимірній структурі змінюють взаємодію між ПТГ і його рецептором [231].

З іншого боку, показано, що ПТГ стимулює вироблення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) остеобластами і клітинами печінки [232]. У свою чергу, ІЛ-6 може модулювати синтез гострофазових білків в печінці. Ці дані дозволили запропонувати призначення вітаміну Д літнім людям для зниження рівнів ІЛ-6 та С-реактивного білка (СРП) у сироватці крові та, можливо, для зниження ризику кісткової патології, зокрема частоти переломів та тромбоемболічних судинних подій [233]. Тож пацієнти з ВГПТ теоретично можуть мати більш високий рівень ІЛ-6, СРП або фактора некрозу пухлин альфа (ТНФ- α). Однак попередні дослідження дали суперечливі результати. Наші дані підтверджують дані деяких дослідників, які виявляли підвищені рівні маркерів запалення при ВГПТ та показали їх кореляцію з маркерами резорбції кісток [234].

Ми проаналізували можливий взаємозв'язок показників хронічного запалення та ПТГ у гемодіалізних хворих з ВГПТ.

Рівні прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α були підвищеними у більшості хворих, які лікувалися ГД, що збігається з даними деяких досліджень [230, 234, 235].

У цьому дослідженні вперше продемонстровано, що рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами більш ніж у 2,8 раза перевищував такий у пацієнтів без переломів (6,6 [3,8; 8,7] проти 2,3 [0,9; 4,4] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж у 3,6 раза перевищував такий у пацієнтів без переломів (22,2 [17,2; 37,4] проти 6,2 [3,3; 8,7] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа в пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 раза перевищував такий у пацієнтів без переломів (8 [4,8; 10,4] проти 5,3 [4; 6,6] пг/мл, $p < 0,05$). Водночас рівень ПТГ був більш ніж у 2,4 раза вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів (916,2 [630; 1156,4] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл, $p < 0,05$). Отримані дані, на нашу думку, свідчать про негативний вплив високого рівня медіаторів запалення та ПТГ на виникнення переломів.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами стегнової кістки ($r = 0,58$; $p = 0,007$), так і в пацієнтів без переломів ($r = 0,62$; $p < 0,001$). Водночас не виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r = -0,16$; $p = 0,13$), так і в групі пацієнтів без переломів ($r = 0,29$; $p = 0,21$), статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r = -0,07$; $p = 0,8$), так і в групі пацієнтів без переломів ($r = 0,02$; $p = 0,9$).

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, також у даному фрагменті ми не враховували препаратів, які впливають на фосфор-кальцієвий обмін та рівень ПТГ (кальциміметики, активні метаболіту вітаміну Д, фосфатбіндери тощо).

Численні наукові дані демонструють, що маркери ОС є значно вищими у хворих на ХХН VГД ст., ніж в умовно-здорових осіб. Проте наголосу потребує той факт, що більшість досліджень, присвячених проблемі ОС у діалізній популяції хворих, обмежуються лише аналізом концентрацій маркерів оксидантно-антиоксидантних процесів, їх порівнянню залежно від діалізної модальності НЗТ. Невелика кількість наявних досліджень присвячена вивченню зв'язку ОС з коморбідними станами, в тому числі й переломами кісток, а також з виживанністю пацієнтів [236, 237, 238].

Наразі в доступних джерелах інформації відсутні результати комплексних досліджень щодо аналізу частоти та структури коморбідних станів, показника переломів кісток, смертності та виживаності хворих на ХХН V, які лікуються ГД, з урахуванням інтенсивності оксидативних процесів. З метою аналізу особливостей сироваткових концентрацій маркерів ОС залежно від кількісної оцінки коморбідності та переломів кісток стегна, з урахуванням найбільш інформативних показників ОС, ми провели когортне дослідження.

Отримані дані продемонстрували, що сироваткові концентрації прооксидантних маркерів у сироватці крові ГД пацієнтів з переломами, які були складовими високого (МПП ≥ 5 балів) та середнього (МПП 3–4 бали) коморбідного статусу, є значно вищими ($p < 0,001$), ніж у хворих без переломів з низьким (МПП 1–2 бали). Водночас концентрації всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів знижуються зі збільшенням коморбідного статусу. Результати кореляційного аналізу, проведеного між МПП та концентрацією маркерів процесів оксидації та антиоксидантного захисту в сироватці крові ГД хворих, констатували найбільший зв'язок МПП із МДА_c. Cut-off ініціальної концентрації МДА_c, отриманий за допомогою ROC-аналізу, становить МДА_c $> 668,72$ мкмоль/л. Порівняльний аналіз у групах ГД хворих, стратифікованих за визначеним пороговим значенням концентрації цього маркера, дозволив виявити, що концентрація МДА_c $> 668,72$ порівняно з $\leq 668,72$ мкмоль/л асоціюється з істотним збільшенням терміну проспективного спостереження ($30,2 \pm 9,5$ місяці), загальної смертності та частоти переломів. Проте слід зазначити, що в доступних наукових джерелах немає проспективних комплексних клінічних досліджень щодо оцінки особливостей змін коморбідного статусу, переломів залежно від концентрації інформативних маркерів ОС, що унеможлиблює безпосереднє зіставлення результатів, отриманих у процесі поточного аналізу з результатами робіт інших дослідників.

Проведене дослідження має певні обмеження. Найбільш значущим є те, що це дослідження проведене як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на ГД популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого центру. Водночас, за результатами середньострокового проспективного дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше визначені клінічні аспекти активації оксидативних процесів у ГД популяції хворих з/без переломами. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим в якому проведений комплексний аналіз коморбідного статусу, частоти

переломів, смертності та виживаності хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД, залежно від інтенсивності оксидантних процесів.

Слід зазначити, що у світі проводяться широкомасштабні, в тому числі й загальнонаціональні, дослідження переломів у хворих, які лікуються ГД, перитонеальним діалізом та у хворих після трансплантації нирок. Наші дані були проведені за даними одного діалізного центру та ортопедично-травматологічного центру Київської обласної лікарні. У дослідженні аналізуються всі рентгенологічно підтверджені переломи в пацієнтів, які лікувалися ГД. Наші показники збігаються з даними Корейського дослідження 2022 року [239], яке продемонструвало, що ГД був пов'язаний з найвищим ризиком переломів (57,4 на 1000 РY). Також Dey V. et al. (2017) на шотландській популяції показали, що відносний ризик переломів у гемодіалітичних хворих становив 99,2 на 1000 пацієнто-років [240]. Крім того, у цьому дослідженні було констатовано, що переломи променевої кістки, стопи та стегна були трьома найпоширенішими локалізаціями ($n = 53, 47$ та 46 відповідно). Наше дослідження, як і більшість (Kim Y., Lee E., Lee M. J., et al., 2022; Kwon Y. E., et al., 2019; Kazama J. J., 2017) [239, 247] показало, що переломи стегна посідають лідируючу позицію. Переломи стегна можуть бути пов'язані зі схильністю пацієнтів до падінь, враховуючи їхні супутні захворювання та пов'язані з ними ускладнення, такі як діабетична нейропатія, що спричиняє вегетативну дисфункцію та втрату сенсорної або моторної функції [239, 242, 243, 244]. На відміну від Шотландського дослідження (Dey V., et al., 2017), ми констатували нечасті переломи променевої кістки та стопи. До того ж нечастими порівняно з переломами стегна та інших довгих кісток були і клінічні переломи хребців. Переломи хребців виявлено в 3,1% нашої когорти хворих порівняно з поширеністю 55,3% у дослідженні 387 пацієнтів, проведеному Fusaro M. та ін. [245]. Автори дослідження визначили велику поширеність усіх, зокрема й анамнестичних переломів хребців у пацієнтів, які лікуються ГД, незалежно від симптомів, що було ідентифіковано радіологічно за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення для кількісної морфології

хребців (MorphoXPress), тоді як у нашому дослідженні визначали частоту тільки симптоматичних переломів. Збільшення віку незалежно асоціювалося зі збільшенням ризику переломів, а також жіноча стать асоціювалася з більшими ризиками переломів, що узгоджується з більшістю досліджень [239, 240, 242, 246]. На відміну від Kim Y., Lee E., Lee M. J., et al. (2022) [241], наші дані не показали більш високої частоти переломів у хворих на гіпертонічну хворобу. Відомим фактором збільшення частоти коморбідних станів у ГД хворих, в тому числі й переломів, є наявність ЦД [241, 245]. У ході поточного дослідження, ми не виявили збільшення частоти переломів у ГД пацієнтів із ЦД. Зазначимо, що дослідження перелоомів DOPPS II, яке проводилося у 12 країнах, також не визначило цукровий діабет як незалежний фактор ризику переломів стегна чи будь-яких інших переломів у ГД пацієнтів [239]. Інші фактори, зокрема анемія, інтрадіалізна гіпотензія та діабетична полінейропатія, деменція можуть бути причетними до запаморочення та падіння і підвищувати частоту переломів у діалітичних хворих, також широко вивчаються в літературі [239, 245, 246].

Ми продемонстрували, що рівень альбуміну в сироватці крові нижче 31,4г/л є фактором ризику перелому, що узгоджується з дослідженням DOPPS II. Також ми продемонстрували, що рівень лужної фосфатази $> 197,7$ од/л та рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л є незалежними предикторами розвитку переломів, що безумовно потребує корекції цих показників.

У нашому дослідженні були деякі обмеження. По-перше, ми не аналізували даних щодо специфічної діагностики остеопорозу сучасними методами за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) з огляду на те, що оцінка МЩКТ за допомогою DEXA в пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності має обмеження [247].

Вивчення лікувальних стратегій полягали у встановленні ефективності:

1) нового некальціймісткого фосфатбіндера-севеламеру та порівнянні його ефективності із кальціймістким фосфатбіндером-ацетатом кальцію на частоту переломів кісток у хворих, які лікуються ГД;

2) кальційміметиків у корекції ВГПТ та його вплив на частоту переломів кісток у хворих, які лікуються ГД;

3) активаторів рецепторів вітаміну Д або активного вітаміну Д (за можливості) на частоту переломів кісток у хворих, які лікуються ГД

Порівнювалася ефективність таких лікувальних методів переломів кісток: консервативне лікування хворих, хірургічне лікування на тлі застосування як кальціймістких, так і некальціймістких фосфатбіндерів, на тлі лікування фосфатбіндерами та кальциміметиками (1 та 2 покоління) – група сучасного лікування, та група лікування фосфатбіндерами, кальциміметиками та активаторами рецепторів Vit. D – група удосконаленого сучасного лікування.

У коментарі до Керівництва KDIGO 2017 з діагностики, оцінки, профілактики та лікування ХХН-МКР [99] вказується на доцільність призначення фосфатбіндерів при показниках фосфатемії, які прогресивно зростають або постійно залишаються високими. Фосфатбіндери – це група лікарських засобів з різною хімічною структурою, які застосовуються для лікування гіперфосфатемії у хворих на ХХН-ВД стадії, основний механізм дії яких полягає у зменшенні всмоктування фосфатів їжі у шлунково-кишковому тракті шляхом зв'язування їх у просвіті кишківника. Після 20-річного періоду існування фосфатних біндерів на основі алюмінію та кальцію в 1998 році Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США (Food and Drug Administration – FDA) схвалило застосування першого фосфатбіндера на основі аніонообмінного полімеру, який не всмоктується і не містить металів кальцію та алюмінію – севеламеру гідрохлорид, а в 2007 році – севеламеру карбонат [210].

Це був крок уперед, оскільки некальціймісткі фосфатбіндери не загрожують діалізному хворому розвитком гіперкальціємії та її наслідками. У літературі є неоднорідні дані відносно впливу некальціймісткого фосфатбіндера севеламера та кальціймісткого фосфатбіндера кальцію ацетату в гемодіалізних пацієнтів з гіперфосфатемією на показники смертності й частоту переломів. Нами проведено відкрите рандомізоване паралельне дослідження для оцінки безпеки та ефективності севеламеру карбонату порівняно з кальцієм ацетатом у контролі гіперфосфатемії, смертності та частоти переломів кісток у ГД хворих. До дослідження було включено 198 пацієнтів з ХХН VД ст. Тривалість дослідження становила 12 міс. із 2-тижневим періодом вимивання перед початком дослідження. Основну групу хворих (група севеламеру) склала 101 особу, групу порівняння (ті, які розподілені в групу кальцію ацетату) – 97 осіб.

Порівняльне дослідження некальціймісткого фосфатбіндера севеламеру та кальціймісткого фосфатбіндера кальцію ацетату в гемодіалізних пацієнтів з гіперфосфатемією показало, що севеламер співставно знижує показники сироваткового фосфору, як і кальціймісткий фосфатбіндер. Рівень кальцію у більшості хворих обох груп був у межах норми, однак у групі хворих, які застосовували кальцію ацетат, частіше констатована гіперкальціємія порівняно з хворими, які вживали севеламер. Гастроінтестинальні побічні явища зустрічалися однаково часто. Загальна смертність та серцево-судинна смертність були меншими у групі хворих, які отримували севеламер ($p = 0,03$, $p = 0,02$ відповідно). Однак ми не виявили суттєвої різниці в частоті переломів ($p = 0,7$). Водночас у метааналізі рандомізованих досліджень [248] проаналізовано 77 досліджень за участю 12 562 дорослих із ХХН, переважно діалізної популяції. Не було доказів того, що будь-який фосфатзв'язуючий агент знижував смертність порівняно з плацебо. До того ж застосування севеламеру, як і в нашому дослідженні, було пов'язано з нижчою смертністю з різних причин порівняно зі фосфатзв'язуючими препаратами

на основі кальцію. Однак наявні випробування фосфатзв'язуючих речовин щодо смертності з усіх причин були короткими, зазвичай не більше ніж 3 місяці. Наше ж дослідження було більш тривалим (12 місяців), ніж більшість, і підтвердило, що застосування некальціймісткого фосфатбіндера – севеламеру карбонату супроводжувалось показниками нижчої смертності та не впливало на частоту переломів. Воно має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, ми не враховували вплив супутньої патології, зокрема наявності цукрового діабету, серцевої недостатності на кінцеві точки.

Також ми вперше в нашій країні вивчали вплив 18-місячного прийому цинакальцету (кальциміметика) на частоту переломів у гемодіалітичних хворих. Було проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалітичних пацієнти, які отримували лікування ГД та лікування севеламером у поєднанні з цинакальцетом у період з 2019 р. по 2021 р. Результати лікування порівнювали з результатами лікування 93 хворих, яким застосовували тільки кальціймісткі фосфатбіндери. Нами було проаналізовано зміни основних параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфор, кальцій, ПТГ) протягом 18 міс. – аналізи проводилися кожні 3 міс. Також аналізувалися загальна та серцево-судинна смертність і кількість переломів. Наше дослідження показало, що в кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 64,9% пацієнтів основної групи, а в групі порівняння цільовий рівень ПТГ був досягнутий лише у 10,4% пацієнтів. Це корелює з даними дослідження Jacques Rottembourg та співавт., 2019 [249], у якому проводилася ретроспективна оцінка показників мінерального обміну в гемодіалітичних хворих із ВГПТ, які лікувалися цинакальцетом. Аналіз охоплював період між 2005 та 2015 роками, вивчалися дані 1 268 пацієнтів, які лікувалися у сімох французьких центрах гемодіалізу. Дослідження показало подібні результати: на кінець дослідження 58,9% хворих мали контрольований середній ПТГ 304 ± 158 пг/мл і 41,1% неконтрольований ВГПТ. Автори звертають увагу, що рівень ПТГ залишався високим і не досягав рекомендованого у хворих з важким ВГПТ

та за відсутності дотримання рекомендацій лікаря, при низькій компласентності пацієнтів, а також у пацієнтів молодшого віку. Отримані результати підтверджують доцільність більш раннього початку лікування ВГПТ.

Наявність ВГПТ асоціюється з переломами кісток та паратиреоїдектоміями, що розцінюється як незадовільний контроль ВГПТ.

Частота переломів була вищою в історичній групі, ніж в основній (11,8% проти 4,9%). Ми отримали статистично значущу різницю в кількості паратироїдектомій: застосування цинакальцету зменшувало кількість паратироїдектомій майже у 3,3 раза – 4,9% проти 16,1% в історичній групі. Ці дані частково збігаються з результатами, опублікованими Cunningham J. та співавт. [250]. Водночас у дослідженні EVOLVE [251] некоригований аналіз «намірів лікування» («intention-to-treat») не показав зниження ризику переломів за умови застосування цинакальцету. З іншого боку, коли проводився аналіз з корекцією на відмінності у вихідних характеристиках, було продемонстровано, що застосування цинакальцету знижувало частоту клінічних переломів на 16–29%.

Цей ефект цинакальцету у зменшенні частоти переломів не є несподіваним, враховуючи повідомлення, які показали покращення гістологічної картини кістки при використанні кісткової гістоморфометрії у пацієнтів, які отримували цинакальцет. У дослідженні Behets G. J. та співавт. [252] застосування цинакальцету загалом покращувало гістологію кісток (підтверджено результатами кісткової біопсії, яка проводилася до призначення цинакальцету та через 6–12 міс. після лікування). Наше дослідження має певні обмеження, насамперед пов'язане з використанням для порівняння історичної групи. І хоча дані для аналізу ретельно відбиралися згідно з критеріями включення та виключення, неможливим є врахування всіх факторів впливу на рівень ПТГ.

Ми також оцінили вплив Етелкальцетиду («Парсабів»; «Parsabiv», «Amgen, Thousand Oaks», CA, USA), раніше відомого як AMG416 або велкальцетид (velcalcetide) на частоту переломів у хворих на ХХН-VГД, ВГПТ.

Етелкальцетид – це новий кальциміметик другого покоління. Новий препарат для внутрішньовенного введення з фармакокінетичним профілем, який дозволяє вводити препарат тричі на тиждень (під час гемодіалізу). Етелкальцетид був розроблений для поліпшення ефективності та прихильності, зменшення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Нещодавно він був схвалений у Європі і розглядається як ефективна можливість покращити результати лікування пацієнтів із ХХН-МКР шляхом оптимізації лікування ВГПТ [253]. Нами вивчалась ефективність етелкальцетиду у проспективному 12-місячному дослідженні. Встановлено, що етелкальцетид є ефективним лікарським засобом у лікуванні ВГПТ у хворих на ХХН-V стадії, які лікуються гемодіалізом. Зниження рівня ПТГ на 30% від базального зареєстровано через 3 місяці лікування у 39 (54,9%) пацієнтів. На момент завершення дослідження цільовий рівень ПТГ досягли 52 (73,2 %) хворих основної групи та лише 14 (10,6%) – групи порівняння ($p < 0,0001$). Наші показники переగుкуються з іншими дослідженнями. Так, у праці [253] зазначено, що у всіх пацієнтів, які отримували етелкальцетид, через 4 тижні досягнуто значне зниження рівня ПТГ від вихідного: на 49,4% – при застосуванні етелкальцетиду в дозі 10 мг і на 33,0% – при дозі 5 мг. Зниження рівня ПТГ на 30% і більше від базального зареєстровано в 76,2% хворих при застосуванні етелкальцетиду порівняно з плацебо – 9,5% ($p < 0,0001$). Зауважимо, що проведене нами дослідження було більш тривале (12 місяців порівняно з 4-тижневим дослідженням Bell G. і співавт. Хворі, включені в дослідження, мали більш важкий ВГПТ із рівнем ПТГ > 600 пг/мл проти ПТГ > 350 пг/мл у дослідженні Bell G. і співавт.), однак досягнуті позитивні результати в лікуванні ВГПТ були подібні. Крім того, констатовано меншу кількість НЯ, а саме у 23% пацієнтів, беручи до уваги те, що на відміну від інших досліджень, концентрація кальцію в діалізаті у наших хворих не змінювалася. У дослідженні

Bell G. і співавт. 40% учасників дослідження повідомили принаймні про одне НЯ, пов'язане з лікуванням етелкальцетидом. При цьому частота НЯ не залежала від дози препарату.

У дослідженнях Block G. A. і співавт., 2017 [254], критеріями включення в дослідження діалітичних пацієнтів із ВГПТ був рівень ПТГ > 400 пг/мл. У доповненні до традиційної терапії ВГПТ учасники отримували протягом 26 тижнів в кінці кожного сеансу ГД або етелкальцетид, або плацебо. Первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів, які досягли зниження рівня ПТГ на 30%. Початкова доза препарату становила 5 мг і корегувалася в ході дослідження до максимальної 15 мг відповідно до рівнів ПТГ і кальцію. Слід зазначити, що зменшення рівня ПТГ у цьому дослідженні відбулося повільніше, як і в нашому дослідженні (з 20 по 27 тиждень).

У проспективному дослідженні нами продемонстровано високу ефективність етелкальцетиду в лікуванні ВГПТ у гемодіалітичних хворих. Через 12 місяців лікування, при завершенні дослідження, цільового рівня ПТГ досягли 52 (73,2%) пацієнти. В основній групі також констатовано зниження рівня кальцію і фосфору. Середня доза етелкальцетиду становила $8,58 \pm 1,79$ мг. Лікування ВГПТ із включенням етелкальцетиду супроводжується покращенням клінічних результатів, а саме зниженням більш ніж утричі інцидентів переломів кісток та паратиреоїдектомій. Питома вага хворих із зареєстрованими НЯ збігалася з даними інших дослідників і становила 23,9%. Незважаючи на внутрішньовенне введення, етелкальцетид викликає шлунково-кишкові побічні явища, що з найбільшою вірогідністю свідчить про зв'язок побічних явищ з ефектом класу – кальциміметиками. На нашу думку, етелкальцетид має прогресивний вплив на лікування ВГПТ за рахунок кращого контролю рівня ПТГ, покращення прихильності та зменшення частоти переломів.

Ми вивчали частоту переломів, ризик переломів та час виникнення переломів у хворих на ХХН -V стадії, які лікуються ГД та мають ВГПТ залежно від терапії МКР. 242 пацієнти на ХХН-V стадії, які лікувалися гемодіалізом та мали ВГПТ,

розподілено на три групи. Перша – історична група ($n = 64$), пацієнти не отримували сучасного лікування. Друга група ($n = 153$) – пацієнти отримували сучасну корекцію МКР і ВГПТ (некальціймісткі фосфатбіндери + кальційміметики), до третьої групи увійшли пацієнти ($n = 22$), яким додатково до сучасної терапії МКР та ВГПТ призначалися селективні активатори рецепторів вітаміну D – парикальцитол або вітамін D. Усім хворим кожні три місяці визначали кальцій, фосфор та паратгормон, проводилася корекція терапії, констатування й лікування переломів. Спостереження тривало 24 місяці. Отримані результати показали, що кумулятивна частка хворих без епізодів переломів кісток протягом двох років лікування у 2-й групі була значно вищою, ніж у пацієнтів історичної групи. Кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, становила 75,8% та 92,6% відповідно в історичній та 2-й групі сучасної корекції ВГПТ та МКР ($p = 0,0006$). Середня тривалість життя до виникнення переломів становила відповідно $695,77 \pm 10,19$ проти $630,88 \pm 24,29$ дня ($p < 0,0001$). При порівнянні 1-ї та 3-ї груп отримано ще більш позитивні результати. Імовірність дожиття пацієнтів без епізодів переломів протягом двох років становила 75,8% та 95,5% ($p = 0,0441$), тривалість життя до переломів – $630,88 \pm 24,29$ проти $724,38 \pm 5,48$ дня ($p < 0,0001$), констатовано зниження на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058). Середня тривалість життя хворих до переломів у пацієнтів 3-ї групи була більшою ніж у 2-й групі та становила відповідно $724,38 \pm 5,48$ проти $695,77 \pm 10,19$ дня ($p < 0,0001$). Проте кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, суттєво не різнилась і становила 95,5% та 92,6% відповідно ($p > 0,05$).

Підсумки нашої роботи послідовно та переконливо показали, що корекція ВГПТ та МКР (некальціймісткі фосфатбіндери, кальциміметики та парикацитол або віт. Д) зменшує частоту переломів, ризик переломів і збільшує тривалість лікування пацієнтів до переломів.

Однак, у деяких дослідженнях (Kim Y., Lee E., Lee M. J., et al, 2022 [241]) не встановлено зв'язку ВГПТ із ризиком переломів. Паралельно накопичуються літературні дані, які теоретично обґрунтовують позитивні ефекти кальциміметиків на кістку, а саме покращення гістології кісток, зменшення фіброзу кісток, підвищення рівня склеростину, зменшення рівня iFGF-23, кісткової лужної фосфатази та інших показників кісткового метаболізму, що є теоретичним підґрунтям для пояснення зменшення кількості переломів [252, 255] у пацієнтів, які перебувають на діалізі та мають високий обмін кістки.

Наша робота – найбільш наближена до реальної клінічної практики на сьогоднішні, вона оцінює не лише вплив окремого препарату, а комбінацію препаратів, які щоденно призначаються діалізним хворим з огляду на необхідність корекції ВГП та МКР. Окрім того, воно є порівняльною та лонгітуденальною. Однак у дослідженні були й деякі обмеження. По-перше, ми не аналізували даних щодо специфічної діагностики остеопорозу сучасними методами за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) з огляду на те, що оцінка МЦКТ за допомогою DEXA у пацієнтів ХХН-V стадії має обмеження. Ми цілеспрямовано не включали в дослідження хворих, яких лікували антипоротичними препаратами (антирезорбтивне лікування), застосування яких обмежене в діалізних хворих. Не включено й пацієнтів, яких лікували деносумабом, оскільки його призначення пов'язано з розвитком важкої гіпокальціємії та потребувало припинення кальциміметиків. Крім того, в дослідження ми не включали хворих з вертебральними переломами, переломами плоских кісток, дослідження проводилося в невеликій частині діалізної популяції країни.

Ми також вивчали кумулятивне виживання пацієнтів на ХХН-ГД, ВГПТ залежно від відсутності / наявності переломів кісток та залежно від тактики лікування переломів (консервативне та оперативне) та лікування МКР (історичне лікування, сучасне та вдосконалене сучасне лікування). Оцінювали вплив переломів кісток та лікування МКР на тривалість життя пацієнтів, які лікуються ГД, а також вплив

терапії МКР на час до настання перелому. У дослідження включено 223 пацієнти з ХХН-V Д ст. та ВГПТ. Проспективне спостереження за пацієнтами здійснювалось протягом двох років до моменту смерті або втрати зв'язку з пацієнтом, його середня тривалість становила $20,58 \pm 3,19$ місяця. За вихідну точку було взято дату діагностики перелому. Первинною кінцевою точкою була смерть від будь-якої причини.

Із загального числа пацієнтів, включених у дослідження, переломи кісток були зареєстровані в 51 хворого. Протягом терміну спостереження двом хворим проведено трансплантацію нирки та 42 (18,83%) пацієнти померли. Серед хворих без переломів кісток зареєстровано 25 (14,53%) випадків смерті, з переломами – 17 (33,33%; $p = 0,0026$).

При аналізі впливу тактики лікування перелому хворих було розподілено на дві групи. До першої групи ($n = 28$) увійшли пацієнти з ХХН-V Д ст. та ВГПТ, які отримували консервативну терапію при переломах кісток. До другої ($n = 39$) – пацієнти, яким було проведено оперативне втручання. Кумулятивна частка тих, хто вижив протягом 24 місяців, становила 80,2%, середня тривалість життя – $647,52 \pm 21,94$ дня. При цьому питома вага тих, хто вижив, які отримували консервативну терапію, була значно нижчою, ніж прооперованих хворих, і становила 66,5% та 89,7% відповідно ($p = 0,0201$). При цьому питома вага тих, хто вижив, які отримували консервативну терапію, була нижчою, ніж прооперованих хворих, і становила 66,5% та 89,7%, відповідно ($p = 0,0201$). Коефіцієнт ризику настання випадків смерті серед хворих, які отримували консервативну терапію, майже в 4 рази ($HR = 3,8171$, 95% ДІ: 1,2415 – 11,7362) вищий, ніж серед прооперованих пацієнтів.

Аналіз оперованих хворих залежно від супутньої терапії ВГПТ та МКР показав, що середня тривалість життя хворих, прооперованих на основі вдосконаленого сучасного лікування МКР, була більшою, ніж у групі сучасного лікування ($719,30 \pm 10,429$ проти $653,85 \pm 40,94$ дня; $p < 0,0001$). Питома вага тих, хто вижив, і яким було проведено

оперативне втручання з приводу переломів кісток на тлі призначеного вдосконаленого сучасного лікування МКР, була значно більшою, ніж хворих на ХХН VД стадії з переломами кісток, які отримували лише консервативну терапію та яким не проводилося оперативного лікування. Кумулятивна виживаність при оперативному лікуванні на основі вдосконаленого сучасного лікування МКР становила 95,0% проти 66,5% – в групі консервативної терапії ($p = 0,0249$).

Проведення оперативного втручання на тлі вдосконаленого сучасного лікування МКР дозволило суттєво, більш ніж у 4 рази, знизити ризик смерті у хворих на ХХН-V Д ст. з переломами кісток порівняно з консервативною терапією (HR 0,2341, 95% ДІ: 0,06734 – 0,8139). Середня тривалість життя прооперованих хворих, які отримували сучасне лікування МКР, була значно більшою, ніж у групі консервативної терапії, та становила відповідно $670,47 \pm 35,41$ проти $587,12 \pm 41,33$ дня ($p < 0,0001$).

ЯЖ хворого розглядається як міра успішності лікувально-реабілітаційних заходів. Це правочинна особлива категорія, в основі якої є суб'єктивна оцінка хворим свого стану, ефективності лікування та реабілітації, що найбільш відповідає вимогам сучасної медицини. Диференційована оцінка ЯЖ є основним критерієм індивідуалізації лікування та психосоціальної реабілітації [216, 217].

У літературі найбільша увага приділяється питанням відновлення пацієнта та покращення ЯЖ після лікування переломів стегна [214, 256, 259]. Переломи стегна є найнебезпечнішим варіантом переломів, оскільки характеризується високою смертністю, необхідністю госпіталізації та тривалого курсу відновлення. Проблема полягає також у тому, що після такого перелому людина не зможе відновитися повністю, тобто ходити й виконувати певні дії, які не вимагають значних фізичних зусиль. Лише від 40% до 60% пацієнтів, які вижили, можуть відновити свій попередній до перелому рівень рухливості, хоча до 70% можуть відновити рівень незалежності для основних повсякденних дій [257, 258].

Прогноз залежить від рішучості впровадження активної лікувальної тактики. Попередні дослідження свідчать, що значний відсоток пацієнтів з переломом стегна лікується без оперативного втручання. Супутня патологія не є виключною причиною лікування консервативно, яке часто проводиться з немедичних причин. Одночасно констатовано, що пацієнти, які не пройшли оперативного лікування, мали у 3,95 раза вищу 30-денну та у 3,84 раза вищу 1-річну смертність, ніж оперовані, а постільний режим при консервативному лікуванні підвищує ризик 30-денної смертності у 3,8 раза, ніж рання мобілізація [257]. За даними більшості досліджень, смертність через 30 днів, 6 місяців та 1 рік при безопераційному лікуванні становила 36%, 46% і 60% відповідно, госпітальні ускладнення констатовані у 33% пацієнтів. Через 6 місяців після травми мобілізувались лише 9,6% пацієнтів [259].

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням опитувальника оцінки якості життя за методикою «Спосіб оцінки якості життя хворих, які лікуються програмним гемодіалізом» (Семидоцька Ж. Д, Котулевич Н. Я., Оспанова Т. С. Номер патенту: 67668; опубл. 15.06.2004) [218].

Отримані дані продемонстрували, що ЯЖ пацієнтів з переломами залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики. Темпи покращення показників ЯЖ оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих: через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за низкою показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані. Через 6 місяців після перелому оперовані пацієнти мають ЯЖ, що збігається з ЯЖ пацієнтів групи порівняння (хворих без переломів). Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ в групі хворих, яким проводилося сучасне вдосконалене лікування МКР, порівняно з групою хворих без лікування МКР були значно кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

Ця категорія пацієнтів потребує великих зусиль мультидисциплінарної команди медичних працівників, членів родини, значних матеріальних та соціальних витрат.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення важливого науково-практичного завдання в галузі сучасної ортопедії та травматології, а саме профілактики та підвищення ефективності лікування переломів кісток у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) – V ГД стадії шляхом поглибленого вивчення мінерально-кісткових розладів, які виникають у діалітичних хворих, та їх корекції в поєднанні з сучасними ортопедичними методиками.

1. У структурі переломів у хворих на ХХН-ГД ст. переломи стегнової кістки (включаючи шийку, черезвертлюговий перелом) посідають перше місце, далі – переломи кісток гомілки, плечової кістки та передпліччя. Констатовано збільшення питомої ваги пацієнтів з переломами впродовж 3-річного проспективного спостереження на 96%, рівень захворюваності становив 5,8 на 100 пацієнто-років.

2. Порушення мінерального обміну є передіснюючими чинниками переломів кісток у хворих на ХХН, які лікуються ГД: за наявності переломів кісток у хворих були значно підвищені рівні фосфору, паратгормону, істотно зменшений рівень кальцію та вітаміну Д, удвічі збільшений рівень ЛФ ($p < 0,001$).

3. Для гемодіалітичних пацієнтів характерним є наявність хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α). У пацієнтів з переломами стегнової кістки порівняно з хворими без переломів вищими були показники цих медіаторів запалення, встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r = 0,58$; $p = 0,007$).

4. У ГД хворих із переломами стегнової кістки встановлено значне збільшення сироваткових концентрацій прооксидантних маркерів (МДА та ІОС), а маркери АОЗ (ТР, SH-групами, АОС) значно нижчі. Найбільшим серед досліджуваних маркерів ОС є зв'язок між переломами кісток та концентрацією в сироватці крові прооксидантного маркера – МДА ($\rho = 0,874$). У хворих на ХХН-VД ст., які лікуються ГД, сироваткові

концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою збільшення в середньостроковій перспективі переломів стегнової кістки (0,0642).

5. Незалежними предикторами розвитку переломів у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ГД, є: вік понад 49 років, рівень лужної фосфатази більш ніж 197,7 од./л, вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л та альбуміну сироватки $\leq 31,4$ г/л.

6. Переломи кісток значно зменшують виживаність пацієнтів порівняно з виживаністю хворих без переломів, яка становить 41,4% та 59,0% відповідно ($p = 0,0055$), та зменшують середню тривалість життя: $968,50 \pm 78,93$ проти $1230,96 \pm 54,02$ дня в пацієнтів з та без переломів. Коефіцієнт ризику смерті у хворих з переломами кісток майже втричі (HR – 2,8082, 95% ДІ: 1,3546 – 5,8214) вищий, ніж серед пацієнтів без переломів.

7. Застосування препаратів для корекції ВГП (некальціймістких фосфатбіндерів, кальційіметиків) супроводжувалося відсутністю переломів протягом двох років у 92,6% хворих порівняно з 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$), збільшенням середнього часу до настання переломів з $695,77 \pm 10,19$ дня проти $630,88 \pm 24,29$ дня ($p < 0,0001$), зниженням на третину коефіцієнта ризику настання переломів кісток (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058).

8. Корекція ВГПТ та МКР (некальціймісткі фосфатбіндери, кальциміметики та парикацитол або віт. Д) зменшує частоту переломів, ризик переломів та збільшує тривалість лікування ГД пацієнтів до переломів. Імовірність дожиття пацієнтів без епізодів переломів упродовж двох років становила 95,5% та 75,8% ($p = 0,0441$), тривалість життя до переломів – $724,38 \pm 5,48$ дня проти $630,88 \pm 24,29$ ($p < 0,0001$).

9. Оперативне втручання при переломах значно збільшує питому вагу пацієнтів, які вижили, порівняно з тими, хто отримував консервативну терапію: 89,7% та 66,5% відповідно ($p = 0,0201$). Коефіцієнт ризику настання випадків смерті серед хворих, які отримували консервативну терапію, майже в 4 рази (HR – 3,8171, 95% ДІ: 1,2415 – 11,7362) вищий, ніж серед прооперованих пацієнтів.

10. Середня тривалість життя хворих, прооперованих на тлі вдосконаленого сучасного лікування МКР, була значно вищою, ніж у групі сучасного лікування ($719,30 \pm 10,429$ проти $653,85 \pm 40,94$ дня; $p < 0,0001$). Питома вага тих, хто вижив, і яким було проведено оперативне втручання, становила 95,0% у групі вдосконаленого сучасного лікування МКР та 82,9% – у групі сучасного лікування ВГПТ ($p = 0,2315$), та 66,5% – у групі консервативної терапії ($p = 0,0249$).

11. Проведення оперативного втручання на тлі вдосконаленого сучасного лікування МКР дозволило суттєво, більш ніж у 4 рази, знизити ризик смерті у хворих на ХХН-V Д ст. з переломами кісток порівняно з консервативною терапією (HR 0,2341, 95% ДІ: 0,06734 – 0,8139). Коефіцієнт ризику смерті хворих (HR) становить 0,2870, 95% ДІ: 0,03979–2,0706.

12. ЯЖ пацієнтів з переломами залежить від обраної хірургічної лікувальної тактики. Темпи покращення показників ЯЖ оперованих пацієнтів значно перевищують відповідні показники неоперованих: через 1 місяць після перелому оперовані пацієнти за низкою показників мають ЯЖ вищу, ніж неоперовані. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ: фізичних, психологічних, соціальних. Показники ЯЖ у групі хворих, яким проводилося сучасне вдосконалене лікування МКР, порівняно з групою хворих без лікування МКР були значно кращі через 6 та 12 місяців після оперативного втручання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оперативне лікування, з огляду на його переваги (знижує ризик смерті, покращує виживання пацієнтів та ЯЖ), має розглядатися як перша опція лікування.

2. У процесі динамічного спостереження за хворими на ХХН VД стадії, які лікуються ГД, доцільним є проведення медикаментозної корекції гіперфосфатемії, кальцію сироватки крові та ВГПТ. Для лікування гіперфосфатемії перевага надається застосуванню некальціймістких фосфатбіндерів (севеламер, фосренол).

3. За наявності ВГПТ рекомендовано призначення кальциміметиків (цинакальцет у дозі 30 мг 1 раз на добу, з наступним титруванням дози кожні 2–4 тижні до досягнення максимальної дози препарату 180 мг 1 раз на добу, або лікарський засіб Парсабів (етелкальцетид), який вводять через венозний катетер діалізної системи в кінці процедури гемодіалізу або внутрішньовенно після промивання катетера. Первинна доза етелькальцетиду в дорослих становить 5 мг у вигляді болюсного введення тричі на тиждень. Дозу слід підбирати індивідуально в діапазоні від 2,5 мг до 15 мг. Препарати вводяться до досягнення цільового рівня ПТГ у діапазоні 300–500 пг/мл, який визначають за вмістом інтактного ПТГ (тест на вміст ПТГ), щомісяця при титруванні дози та кожні 3 місяці при підтримуючому лікуванні.

4. Парикальцитол – синтетичний біологічно активний вітамін D₂, аналог кальцитріолу. Препарат вибору для корекції ВГПТ за виникнення гіпокальціємії. Парикальцитол знижує рівень ПТГ за рахунок пригнічення проліферації клітин у паращитовидній залозі та зниження синтезу й секреції ПТГ, виявляючи при цьому мінімальний вплив на рівень кальцію та фосфору. Крім того, парикальцитол може безпосередньо діяти на клітини кісткової тканини, підтримуючи об'єм кісткової тканини й покращуючи мінералізацію поверхонь.

Первинна доза парикальцитулу розраховується на вихідних рівнях ПТГ. Первинна доза (мкг) парикальцитулу = вихідний рівень іПТГ (пг/мл) / 80, у подальшому доза коригується залежно від рівня ПТГ.

Рекомендації щодо дозування (корегування дози в інтервалі від 2 до 4 тижнів)	
Рівень іПТГ відносно вихідного рівня	Корегування дози парикальцитулу
Без змін або збільшується	Збільшити на 2–4 мкг
Знизився на < 30%	
Знизився на $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Не змінювати дозу
Знизився на > 60%	Зменшити на 2–4 мкг
іПТГ < (300 пг/мл)	

5. За умови нормального рівня фосфору і кальцію доцільним є призначення Vit. D.

6. Для профілактики переломів доцільним є застосування антиоксидантів (Vit. E) та протизапальних препаратів.

7. Раннє оперативне лікування перелому є умовою ранньої реабілітації та відновлення всього комплексу показників ЯЖ фізичних, психологічних, соціальних.

8. Вивчення ЯЖ стає переконливим показником правильності обраної тактики та реабілітації хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Perez-Gomez M.V., Bartsch L.A., Castillo-Rodriguez E., et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *AClin Kidney J.* 2019. Vol. 12, № 2. P. 258–261.
2. Ortiz A. The unaccomplished mission of reducing mortality in patients on kidney replacement therapy. *Clin Kidney J.* 2020. Vol. 13, № 6. P. 948–951.
3. Matias P. J, Laranjinha I., Azevedo A., Raimundo A., Navarro D., Jorge C., Aires I., Mendes M., Ferreira C., Amaral T., Gil C., Ferreira A. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2020 Mar; № 38(2). P. 205–212. Doi: 10.1007/s00774-019-01041-9. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31489503.
4. Дудар І. О., Паламар Б. І., Красюк Е. К. та ін. Поширеність хронічної хвороби нирок VД стадії у світі та в Україні. *Здоров'я України: «Урологія. Нефрологія. Андрологія»*. 2015. № 3 (4).
5. Foreman K. J., Marquez N., Dolgert, A., et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Global Health Metrics.* 2018. Vol. 392, № 10159. Pp. 2052–2090.
6. Ortiz A., Sanchez-Niño M. D., Crespo-Barrio M., et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019. Vol. 39, № 1. P. 29–34.
7. Isakova T., Cai X., Lee J., Katz R., Cauley J. A., Fried L. F., et al. Associations of FGF23 With Change in Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals. *J Bone Miner Res.* 2016. № 31. PP. 742–748. URL: <http://dx.Doi.org/10.1002/jbmr.2750>.
8. Pimentel A., Ureña-Torres P., Zillikens M. C., et al. Fractures in patients with CKD – diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European

Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney International*. 2017. Vol. 92, № 6. P. 1343–1355.

9. Plantinga L. C., Patzer R. E., Franch H. A., Bowling C. B. Serious fall injuries before and after initiation of hemodialysis among older ESRD patients in the United States: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2017. Vol. 70. P. 76–83.

10. Bowling C. B., Bromfield S. G., Colantonio L. D., et al. Association of reduced eGFR and albuminuria with serious fall injuries among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 11. P. 1236–1243.

11. Naylor K. L., McArthur E., Leslie W. D., et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014. Vol. 86. P. 810–818. Doi: 10.1038/ki.2013.547.

12. Ana Pimentel, Pablo Ureña-Torres, M. Carola Zillikens, Jordi Bover, Martine Cohen-Solal. Fractures in patients with CKD – diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney International*. 2017. -92.-6. P. 1343–1355 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.021>.

13. Ketteler M., Block G. A., Evenepoel P., et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017. № 92(1). P. 26–36. Doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.

14. Mathias Haarhaus, Louise Aaltonen, Daniel Cejka, Mario Cozzolino, Renate T de Jong, Patrick D'Haese, Pieter Evenepoel, Marie-Hélène Lafage-Proust, Sandro Mazzaferro, Eugene McCloskey Management of fracture risk in CKD – traditional and novel approaches. *Clinical Kidney Journal*. 2023. Vol. 16, Issue 3. March. P. 456–472. Doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac230>.

15. Wakasugi M., Kazama J. J., Taniguchi M., et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2013. Vol. 31. P. 315–321. Doi: 10.1007/s00774-012-0411-z.
16. Arneson T. J., Li S., Liu J., et al. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993–2010. *Am J Kidney Dis.* 2013. Vol. 62. P. 747–754. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.368.
17. Elliott M. J., James M. T., Quinn R.R., et al. Estimated GFR and fracture risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. Vol. 8. P. 1367–1376. Doi: 10.2215/CJN.09130912.
18. Mathew A. T., Hazzan A., Jhaveri K. D., et al. Increasing hip fractures in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 2014. Vol. 40. P. 451–457. Doi: 10.1159/000369039/.
19. Delgado C., Shieh S., Grimes B., et al. Association of self-reported frailty with falls and fractures among patients new to dialysis. *Am J Nephrol.* 2015. Vol. 42. P. 134–140. Doi: 10.1159/000439000.
20. I. J. A. de Bruin, Wyers C.E., Souverein P.C., et al. The risk of new fragility fractures in patients with chronic kidney disease and hip fracture – population-based cohort study in the UK. *Osteoporos Int.* 2020. Vol. 31. P. 1487–1497. Doi: 10.1007/s00198-020-05351-x.
21. Hansen D., Olesen J. B., Gislason G. H., et al. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. Vol. 31. P. 1654–1662.
22. Hall R. K., Sloane R., Pieper C., et al. Competing Risks of Fracture and Death in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2018.
23. Vilaca T., Salam S., Schini M., et al. Risks of Hip and Nonvertebral Fractures in Patients With CKD G3a-G5D: A Systematic Review and Meta-analysis. *AJKD.* 2020. Vol. 76, № 4. P. 521–532. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.450/.

24. Tan J., Li Y., Wu Z., Zhao J. Risk of hip fracture in patients on dialysis or kidney transplant: a meta-analysis of 14 cohort studies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018. Vol. 14. P. 1747–1755. Doi:10.2147/TCRM.S171970.
25. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. P. 287–293.
26. Tentori F., McCullough K., Kilpatrick R.D., et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014. Vol. 85. P. 166–173.
27. Kim S. H., Yi S.W., Yi J. J., et al. Chronic Kidney Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Prospective Cohort Study in Korean Adults. *Bone Miner Res.* 2020. Vol. 35, № 7. P. 1313–1321.
28. Fink H. A., Vo T. N., Langsetmo L., et al. Association of Increased Urinary Albumin With Risk of Incident Clinical Fracture and Rate of Hip Bone Loss: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res.* 2017. Vol. 32, №5. P. 1090–1099. Doi:10.1002/jbmr.3065.
29. Wright N. C., Saag K. G., Curtis J. R., et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res.* 2012. № 27. P. 2325–2332.
30. Laster M., Denburg M., Okuda Y., et al. Race and Ethnicity Predict Bone Markers and Fracture in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2021. Vol. 36, № 2. P. 298–304. Doi: 10.1002/jbmr.4182.
31. Brauer C. A., Coca-Perraillon M., Cutler D. M., Rosen A.B. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 2009. Vol. 302, № 14. P. 1573–1579.
32. Cauley J. A., Nelson D. A. Race, ethnicity, and osteoporosis. Marcus and Feldman's Osteoporosis (Fifth Edition). 2021. Ch. 19, Vol. 1. P. 453–475. Doi: doi.org/10.1016/B978-0-12-813073-5.00019-8.

33. Moe S. M., Nickolas T. L. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 11, № 11. P. 1929–1931. Doi: 10.2215/CJN.09500916.

34. Naylor K. L., McArthur E., Leslie W.D., et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014. № 86. P. 810–818. Doi: [10.1038/ki.2013.547](https://doi.org/10.1038/ki.2013.547).

35. Beaubrun A. C., Kilpatrick R. D., Freburger J. K., et al. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *MAJ Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 24, № 9. 1461–1469.

36. Pimentel A., Ureña-Torres P., Bover J., et al. Bone Fragility Fractures in CKD Patients. *Calcif Tissue Int*. 2021. Vol. 108, № 4. P. 539–550. Doi: 10.1007/s00223-020-00779-z.

37. Cannata-Andía J. B., Rodríguez García M., Gómez Alonso C. J Nephrol. *Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease*. 2013. Vol. 26, № 1. P. 73–80. Doi: 10.5301/jn.5000212.

38. Tonk C. H., Shoushrah S. H., Babczyk P., et al. Therapeutic Treatments for Osteoporosis – Which Combination of Pills Is the Best among the Bad? *Int. J. Mol. Sci*. 2022. № 23. 1393. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23031393>.

39. Krugh M., Langaker M. D. Dual Energy X-ray Absorptiometry. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 30085584.

40. Cavalier E. Bone markers and chronic kidney diseases. *J Lab Precis Med*. 2018. Vol 3. 62. Doi: 10.21037/jlpm.2018.07.03.

41. Tsukamoto Y. Is it possible to-predict fracture in CKD patients? *Clin Calcium*. 2016. Vol. 26, № 9. P. 1295–300.

42. Cannata-Andía J. B., Rodríguez García M., Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2013. № 1. P. 73–80. Doi: 10.5301/jn.5000212.

43. Bover J., Bailone L., López-Báez V., et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol*. 2017. № 5. P. 677–687. Doi: 10.1007/s40620-017-0404-z.

44. Labriola L., Jadoul M. Fractures in CKD patients: action plans should not overlook the prevention of falls! *Kidney Int*. 2018. Vol. 93, № 5. P. 1247. Doi: 10.1016/j.kint.2018.01.019.

45. Torres P. A. U., Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017. Vol. 30, № 5. P. 653–661. Doi: 10.1007/s40620-017-0398-6.

46. Fusaro M., Holden R., Lok C., et al. Phosphate and bone fracture risk in chronic kidney disease patients / // *Nephrol Dial Transplant*. 2021. Vol. 36, № 3. P. 405–412. Doi:10.1093/ndt/gfz196.

47. Connelly K., Collister D., Tangri N. Fracture risk and treatment in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018. Vol. 27, № 3. P. 221–225. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000411.

48. West S. L., Patel P., Jamal S.A. How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2015. Vol. 278, № 1. P. 19–28. Doi: 10.1111/joim.12361.

49. Behets G. J., Viaene L., Meijers B., et al. Circulating levels of sclerostin but not DKK1 associate with laboratory parameters of CKD-MBD. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 5: e0176411. Doi: 10.1371/journal.pone.0176411.

50. Kolesnyk M. O., Kozliuk N. I., Razvazhaieva O. O. Rating score of renal medical care in Ukraine provinces. *Ukr J Nephrol Dial*. 2019. Vol. 2, № 62. P. 3–9. Doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.01.

51. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2016. Vol. 388, № 10053. P. 1545–1602.

52. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: overview / Oxford Textbook of Clinical Nephrology: Three-Volume Pack (4 ed.) Edited by: Neil N. Turner, Norbert Lameire David J. Goldsmith, Christopher G. Winearls, Jonathan Himmelfarb, and Giuseppe Remuzzi/ Oxford, UK: Oxford University Press/ (2015-10). doi:10.1093/med/9780199592548.003.0115_update_001.

53. Rysz J., Franczyk B., Rokicki R., Gluba-Brzózka A. The Influence of Dietary Interventions on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 6. Doi: 10.3390/nu13062065.

54. Di Minno M. N. D., Poggio P., Conte J. E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve calcification: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019. Vol. 13, № 4. P. 190–195. Doi: 10.1016/j.jcct.2019.06.006.

55. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Moe S., Drüeke T., Cunningham J., et al. *Kidney Int*. 2006. Vol. 69, № 11. P. 1945–1953.

56. Vorland C. J., Stremke E. R., Moorthi R. N., et al. Effects of excessive dietary phosphorus intake on bone health. *Curr Osteoporos Rep*. 2017. № 15. P. 473–482. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0398-4>
<http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0671>.

57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009. Vol. 113. S.1–130. Doi: 10.1038/ki.2009.188.

58. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem.* 2012. Vol. 49, Pt. 5. P. 432–440. Doi:10.1258/acb.2012.012004.

59. Bergwitz C., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010. Vol. 61. P. 91–104.

60. Guo Y. C., Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralization. *Int J Oral Sci.* 2015. Vol. 7. P. 8–13. Doi:10.1038/ijos.2015.1

61. Hans S. K., Levine S. N. Hypoparathyroidism. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing.* 2022 Jan. PMID: 28722928.

62. Goyal A., Anastasopoulou C., Ngu M., Singh S. Hypocalcemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing.* 2022 Jan. PMID: 28613662.

63. Khan M., Jose A., Sharma S.. Physiology, Parathyroid Hormone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing.* 2022 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940>.

64. DeLuca H.F. The metabolism and functions of vitamin D. *Adv Exp Med Biol.* 1986. Vol. 196. P. 361–375. Doi: 10.1007/978-1-4684-5101-6_24.

65. Bikle D. D., Feingold K. R., Anawalt B., et al. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. Endotext [Internet], South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2021.

66. Valero-Zanuya M., Hawkins-Carranza F. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2007. Vol. 16. P. 63–70.

67. Naveh-Many T., Marx R., Keshet E., et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1990. Vol. 86. P. 1968–1975.

68. Samuel S., Sitrin M. D. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008. Vol. 66. S. 116–24. Doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x.

69. Feldman D., Krishnan A., Swami S., et al. Vitamin D: biology, actions, and clinical implications. Osteoporosis, ed 4. Waltham. *Academic Press*. 2013. P. 283–328.

70. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016. Vol. 96. P. 365–408.

71. Orme R. P., Middleditch C., Waite L., Fricker R. A. The role of vitamin D₃ in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons. *Vitam Horm*. 2016. Vol. 100. P. 273–297.

72. Liu W., Zhang L., Xu H. J., et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, № 9:2736. Doi:10.3390/ijms19092736.

73. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016. Vol. 96. P. 365–408.

74. Garland C. F., Garland F. C., Gorham E. D., et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006. Vol. 96. P. 252–261.

75. Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa M. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018. Vol. 72. P. 87–95. Doi: 10.1159/000486536.

76. Silva M. C., Furlanetto T. W. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018. Vol. 76. P. 60–76.

77. Murali S. K., Roschger P., Zeitze U., et al. FGF23 Regulates bone mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and klotho-independent manner. *J Bone Miner Res*. 2016. Vol. 31. P. 129–142.

78. Perwad F., Portale A. A. Vitamin D metabolism in the kidney: regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol*. 2011. Vol. 347. P. 17–24.

79. Fibroblast Growth Factor 23: Mineral Metabolism and Beyond / A. Grabner, S. Mazzaferro, G. Cianciolo, [et al] // Contrib Nephrol.— 2017.— Vol. 190.— P.83-95. doi:10.1159/000468952

80. Kuro O. M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019. Vol. 15, № 1. P. 27–44.
81. Favero C., Carriazo S., Cuarental L., et al. Phosphate, Microbiota and CKD. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 4:1273. Doi:10.3390/nu13041273.
82. Leifheit-Nestler M., Große Siemer R., Flasbart K., et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 31, № 7. P. 1088–1099. Doi: 10.1093/ndt/gfv421.
83. Martin K. J., Gonzalez E. A. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 18, № 3. P. 875–885. Doi: 10.1681/asn.2006070771.
84. Tanaka Y., Deluca H. F. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys*. 1973. Vol. 154, № 2. P. 566–574. Doi: 10.1016/0003-9861(73)90010-6.
85. Gutiérrez O. M. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the «trade-off» hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 5, № 9. P. 1710–1716.
86. Isakova T., Wahl P., Vargas G. S., et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011. Vol. 79, № 12. P. 1370–1378.
87. Hruska K.A., Seifert M., Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. Vol. 24, № 4. P. 303–309. Doi:10.1097/MNH.000000000000132.
88. Waziri B., Duarte R., Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019. Vol. 12. P. 263–276. Doi:10.2147/IJNRD.S191156.
89. Muppidi V., Meegada S. R., Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.

90. Lee S. J., Lee I. K., Jeon J. H. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, № 8:2685. Doi:10.3390/ijms21082685.
91. Hénaut L., Mary A., Chillon J. M., et al. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Toxins (Basel).* 2018. Vol. 10, № 6:218. Doi:10.3390/toxins10060218.
92. Cozzolino M., Ciceri P., Galassi A., et al. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins (Basel).* 2019. Vol. 11, № 4:213. Doi:10.3390/toxins11040213.
93. Morgan E. F., Unnikrisnan G. U., Hussein A. I. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2018. Vol. 20. P. 119–143. Doi:10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
94. Hart N. H., Nimphius H. S., Rantalainen T., et al. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J. Musculoskeletal & neuronal interactions.* 2017. Vol. 17, № 3. P. 114–139.
95. Skeletal Biomineralization: Patterns, Processes and Evolutionary Trends / Ed: J. G. Carter, by American Geophysical Union, 2013.
96. Bouxsein M.L. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2005. Vol. 19, № 6. P. 897–911.
97. Morgan E. F., Unnikrisnan G. U., Hussein A. I. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018. Vol. 20. P. 119–143. Doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
98. Ruiz G. C. T., De La Torre-Ibarra M. H., Flores-Moreno J. M., et al. Cortical bone quality affectations and their strength impact analysis using holographic interferometry. *Biomed. Opt. Express.* 2018. Vol. 9. P. 4818–4833.
99. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group. *J Kidney International Supplements.* 2017. Vol. 7, №1. P. 1–59.

100. Kanis J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994. Vol. 4, № 6. P. 368–381. Doi: 10.1007/BF01622200.

101. Jamal S. A., West S. L., Nickolas T. L. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2014. Vol. 25. P. 71–76.

102. FRAX® Інструмент оцінки ризику переломів. URL: www.sheffield.ac.uk.

103. Isakova T., Nickolas T. L., Denburg M., et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017. Vol. 70. P. 737–751.

104. Fusaro M., Holden R., Lok C., et al. Phosphate and bone fracture risk in chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation. Nephrol Dial Transplant.* 2021. Vol. 36, № 3. P. 405–412. Doi: 10.1093/ndt/gfz196.

105. Поворознюк В. В., Васько А. Р., Гичка М. М. Захворювання кістково-м'язової системи та вік: III міжнародний симпозіум. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2018. № 11–12. С. 432–433.

106. Xiang B-Y., Huang W., Zhou G-Q., et al. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men. *Medicine.* 2017. Vol. 96, № 12. e5290. Doi: 10.1097/MD.0000000000005290.

107. Kanis J. A., Norton N., Harvey N. C., et al. COPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021. Vol. 16, № 1. P. 82. Doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.

108. Kanis J. A., Johansson H., Oden A., et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004. Vol. 35, № 5. P. 1029–37. Doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.

109. Kanis J. A., et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004. Vol. 35, № 2. P. 375–382.

110. Williams S., L. Khan A. A. DXA and clinical challenges of fracture risk assessment in primary care. *Cleve Clin J Med*. 2021. Vol. 88, № 11. P. 615–622. Doi: 10.3949/ccjm.88a.20199.

111. Shevroja E., Lamy O., Hans D. Review on the Utility of Trabecular Bone Score, a Surrogate of Bone Micro-architecture, in the Chronic Kidney Disease Spectrum and in Kidney Transplant Recipients. *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. 561. Doi:10.3389/fendo.2018.00561.

112. Yenchek R. H., Ix J. H., Shlipak M.G., et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 7. P. 1130–1136.

113. West S. L., Lok C. E., Langsetmo L., et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2015. Vol. 30. P. 913–919.

114. Iimori S., Mori Y., Akita W., et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients – a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. P. 345–351.

115. Akaberi S., Simonsen O., Lindergard B., Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant*. 2008. Vol. 8. P. 2647–2651.

116. Prasad B., Ferguson T., Tangri N., et al. Association of Bone Mineral Density With Fractures Across the Spectrum of Chronic Kidney Disease: The Regina CKD-MBD Study. *Can J Kidney Health Dis*. 2019. Vol. 6: 2054358119870539. Doi: 10.1177/2054358119870539.

117. El-Kaissi S., Pasco J. A., Henry M. J., et al. Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 2005. Vol. 16, № 10. P. 1299–1303. Doi: 10.1007/s00198-005-1988-z.

118. Wang Q., Teo J. W., Ghasem-Zadeh A., Seeman E. Women and men with hip fractures have a longer femoral neck moment arm and greater impact load in a sideways fall. *Osteoporos Int.* 2009. Vol. 20, № 7. P. 1151–1156. Doi: 10.1007/s00198-008-0768-y./

119. Wang L., Yang M., Liu Y., et al. Differences in Hip Geometry Between Female Subjects With and Without Acute Hip Fracture: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Front Endocrinol.* 2022. Vol. 13: 799381. Doi: 10.3389/fendo.2022.799381.

120. Bredbenner T. L., Mason R. L., Havill L. M., et al. Fracture risk predictions based on statistical shape and density modeling of the proximal femur. *J Bone Miner Res.* 2014. Vol. 29. P. 2090–2100.

121. Harvey N. C., Glüer C. C., Binkley N., et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015. Vol. 78. P. 216–224. Doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016.

122. Поворознюк В. В., Ханс Д., Дзерович Н. І. Показник якості трабекулярної кісткової тканини в клінічній практиці. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2014. Т. 4, № 16. С. 14–22.

123. McCloskey E. V., Odén A., Harvey N. C., et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016. Vol. 31. P. 940–948.

124. Naylor K. L., Prior J., Garg A.X., et al. Trabecular Bone Score and Incident Fragility Fracture Risk in Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. Vol. 11. P. 2032–2040.

125. Bacchetta J., Boutroy S., Vilayphiou N., et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II–IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2010. Vol. 25. P. 849–857.

126. Malluche H. H., Davenport D. L., Canto T., et al. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 9. P. 1254–1262.

127. Nickolas T. L., Jamal S. A. Bone kidney interactions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015. Vol. 16. P. 157–163.

128. Hesse B., Varga P., Langer M., et al. Canalicular network morphology is the major determinant of the spatial distribution of mass density in human bone tissue: evidence by means of synchrotron radiation phase-contrast nano-CT. *J Bone Miner Res*. 2015. Vol. 30, № 2. P. 346–356. Doi: 10.1002/jbmr.2324.

129. Bielez B., Patsch J. M., Fischer L., et al. Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. 1–12.

130. Aaltonen L., Koivuviita N., Seppänen M., et al. Bone Histomorphometry and ¹⁸F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Imaging: Comparison Between only Bone Turnover-based and Unified TMV-based Classification of Renal Osteodystrophy. *Calcif. Tissue Int*. 2021. P. 1–10.

131. Spasovski G. B., Bervoets A. R. J., Behets G. J. S., et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. Vol. 18. P. 1159–1166.

132. Pierides A. M., Edwards W. G., Cullum U. X., et al. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Int*. 1980. Vol. 18. P. 115–124.

133. Hanudel M. R., Froch L., Gales B., et al. Fractures and Osteomalacia in a Patient Treated With Frequent Home Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2017. Vol. 70, № 3. P. 445–448. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.03.015.

134. Bhan A., Qiu S., Rao S. D. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep*. 2018. Vol. 8. P. 125–134. Doi: 10.1016/j.bonr.2018.03.005.

135. Dalle Carbonare L., Valenti M. T., Giannini S., et al. Bone Biopsy for Histomorphometry in Chronic Kidney Disease (CKD): State-of-the-Art and New Perspectives. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10: 4617. Doi:10.3390/jcm10194617.

136. Carvalho C., Alves C. M., Frazão J. M. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol.* 2016. Vol. 29, № 5. P. 617–626. Doi: 10.1007/s40620-016-0339-9.

137. Evenepoel P., Cavalier E., D’Haese P. C. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. *Curr Osteopor Rep.* 2017. Vol. 15, № 3. P. 178–186. Doi:10.1007/s11914-017-0362-3.

138. Sardiwal S., Magnusson P., Goldsmith D. J., Lamb E. J. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder. *Am J Kidney Dis.* 2013. Vol. 62, № 4. P. 810–822. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.366./

139. Sprague S. M., Bellorin-Font E., Jorgetti V., et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016. Vol. 67. P. 559–566.

140. González-Parraa E., Boverb J., Herrero J., et al. Control of phosphorus and prevention of fractures in the kidney patient. *Nefrología.* 2021. Vol. 41, № 1. P. 1–90.

141. Kanatani M., Sugimoto T., Kano J., et al. Effect of a high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone-resorbing activity. *J Cell Physiol.* 2003. Vol. 196. P. 180–189.

142. Carrillo-López N., Panizo S., Alonso-Montes C., et al. High-serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019. Vol. 34. P. 934–941.

143. Meleti Z. I. M., Shapiro C. S. Adams. Inorganic phosphate induces apoptosis of osteoblast-like cells in culture. *Bone.* 2000. Vol. 102. P. 1133–1141.

144. Malluche H. H., Siami G. A., Swanepoel C., et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol.* 2008. Vol. 80. P. 284–295.

145. Campos-Obando N., Koek W. N. H., Hooker E. R., et al. Serum Phosphate Is Associated With Fracture Risk: The Rotterdam Study and MrOS. *J Bone Miner Res.* 2017. Vol. 32. P. 1182–1193.

146. Block G. A., Klassen P. S., Lazarus J. M., et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 2208–2218.

147. Aleksova J., Wong P., Mulley W. R., et al. Serum phosphorus levels and fracture following renal transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017. Vol. 87. P. 141–148. Doi: 10.1111/cen.13363.

148. Dhayat N. A., Ackermann D., Pruijm M., et al. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney Int.* 2016. Vol. 90. P. 648–657. Doi:10.1016/j.kint.2016.04.024.

149. Urena Torres P., Friedlander G., de Vernejoul M. C., et al. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. P. 102–107. Doi:10.1038/sj.ki.5002622.

150. Ribeiro A. L., Mendes F., Carias E., et al. FGF23-klotho axis as predictive factors of fractures in type 2 diabetics with early chronic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2020. Vol. 34, (1):107476.

151. Carrillo-López N., Panizo S., Alonso-Montes C., et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016. Vol. 90. P. 77–89. Doi:10.1016/j.kint.2016.01.024

152. González Parra E., González Casaus M.L., Ortiz A., Egido J. FGF23 y fósforo: Implicaciones en la práctica clínica. *Nefrología Sup Ext.* 2011. Vol. 2. P. 4–11.

153. Gonzalez-Parra E., Tuñón J., Egido J., Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? *Cardiovasc Pathol.* 2012. Vol. 21. P. 372–381.

154. Stavroulopoulos A., Porter C. J., Roe S. D., et al. Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrology (Carlton)*. 2008. Vol. 13. P. 63–67.

155. Slouma M., Sahli H., Bahlous A., et al. Mineral bone disorder and osteoporosis in hemodialysis patients. *Adv Rheumatol*. 2020. Vol. 60 (1):15. Doi: 10.1186/s42358-020-0118-0.

156. Bezerra de Carvalho K. S., Vasco R. F. V., Custodio M. R., et al. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int*. 2019. Vol. 30, № 5. P. 1015–1023. Doi: 10.1007/s00198-019-04864-4.

157. Rajeshwari V., Avinash M., Charan B., Arjun K. Correlation of serum parathyroid hormone with mineral bone disease in chronic kidney disease patients. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*. 2015. Vol. 8, № 6. P. 708–712. Doi: 10.4103/0975-2870.169947.

158. Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Ther Apher Dial*. 2018. Vol. 22, № 3. P. 236–241. Doi: 10.1111/1744-9987.12679.

159. Sharma S., Gupta A. Adynamic bone disease: Revisited. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021. S0211-6995(21)00025-4. Doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.012.

160. Russo C. R., Taccetti G., Caneva P., et al. Volumetric bone density and geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Osteoporos Int*. 1998. Vol. 8. P. 443–448.

161. Padagas J., Colloton M., Shalhoub V., et al. The receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor osteoprotegerin is a bone-protective agent in a rat model of chronic renal insufficiency and hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 2006. Vol. 78. P. 35–44.

162. Roman-Garcia P., Carrillo-Lopez N., Fernandez-Martin J.L., et al. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. *Bone*. 2010. Vol. 46. P. 121–128.

163. Sardiwal S., Gardham C., Coleman A. E., et al. Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of parathyroid hormone in stable hemodialysis patients. *Kidney International*. 2012. Vol. 82, № 1. P. 100–105. Doi:10.1038/ki.2012.77.

164. Houillier P., Coste J., Froissart M. How many measurements to make a decision? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 5. P. 1161–1162.

165. Souberbielle J. C., Boutten A., Carlier M. C., et al. Intermethod variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*. 2006. Vol. 70. P. 345–350.

166. Lips P., Goldsmith D., de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017. Vol. 30, № 5. P. 671–675. Doi: 10.1007/s40620-017-0430-x.

167. Barake M., Daher R.T., Salti I., et al. 25-Hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97. P. 835–843. Doi: 10.1210/jc.2011-2584.

168. Lips P., Cashman K. D., Lamberg-Allardt C., et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol*. 2019. Vol. 180. P. 23–54.

169. Ross A. C., Manson J. E., Abrams S. A., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, № 1. P. 53–58. Doi: 10.1210/jc.2010-2704.

170. Lips P., Netelenbos J. C., Jongen M. J., et al. Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Relat Res*. 1982. Vol. 4, № 2. P. 85–93. Doi: 10.1016/0221-8747(82)90021-2.

171. Kuchuk N. O., Pluijm S. M., van Schoor N. M., et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94, № 4. P. 1244–1250. Doi: 10.1210/jc.2008-1832.

172. Ooms M. E., Roos J. C., Bezemer P. D., et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. Vol. 80, № 4. P. 1052–1058.

173. Lips P., Graafmans W. C., Ooms M. E., et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996. Vol. 124, № 4. P. 400–406. Doi: 10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003.

174. Chapuy M. C., Arlot M. E., Duboeuf F., et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327, № 23. P. 1637–1642. Doi: 10.1056/NEJM199212033272305

175. Kazama J. J., Iwasaki Y., Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl.* 2013. Vol. 3, № 5. P. 446–50. Doi: 10.1038/kisup.2013.93.

176. Yamamoto S., Fukagawa M. Uremic Toxicity and Bone in CKD. *J. Nephrol.* 2017. Vol. 30. P. 623–627. Doi: 10.1007/s40620-017-0406-x.

177. Batteux B., Bodeau S., André C., et al. Association between Uremic Toxin Concentrations and Bone Mineral Density after Kidney Transplantation. *Toxins.* 2020. Vol. 12(11):715. Doi:10.3390/toxins12110715.

178. Brozek W., Reichardt B., Zwerina J., et al. Higher dose but not low dose proton pump inhibitors are associated with increased risk of subsequent hip fractures after first hip fracture: A nationwide observational cohort study. *Bone Reports.* 2019. Vol. 10: 100204.

179. Islam M. M., Poly T. N., Walther B. A., et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 30, № 12. P. 1395–1405. Doi:10.1097/MEG.0000000000001198.

180. Chou Y. S., Jiang H. J., Chen C. H., et al. Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, № 14081. Doi: 10.1038/s41598-020-70712-9.

181. Klatte D. C. F., Gasparini A., Xu H., et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterol.* 2017. Vol. 153, № 3. P. 702–710. Doi:10.1053/j.gastro.2017.05.046.

182. Khalili H., Huang E. S., Jacobson B. C., et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: A prospective cohort study. *BMJ.* 2012. 344: e372.

183. Lenihan C. R., Sukumaran Nair S., Vangala C., et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fracture in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2017. Vol. 69, № 5. P. 595–601. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.019.

184. Yun H. J., Ryoo S. R., Kim J. E., et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2020. Vol. 21: 299.

185. Luk C. P., Parsons R., Lee Y. P., Hughes J. D. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* 2013. Vol. 47, № 6. P. 773–780. Doi: 10.1345/aph.1R556.

186. Desbuissons G., Mercadal L. J. Use of proton pump inhibitors in dialysis patients: a double-edged sword? *Nephrol.* 2021. Vol. 34, № 3. P. 661–672. Doi: 10.1007/s40620-020-00808-y.

187. Li W., Zhang S., Liu J., et al. Vitamin K2 stimulates Mc3T3-E1 osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction. *Mol. Med. Rep.* 2019. Vol. 19. P. 3676–3684. Doi:10.3892/mmr.2019.10040.

188. Tufano A., Coppola A., Contaldi P., et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost.* 2015. Vol. 41. P. 382–388.

189. Ishii H., Kurihara S., Hirai K., et al. Warfarin-induced impairment of bone material quality in a patient undergoing maintenance hemodialysis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99(25): e20724. Doi: 10.1097/MD.00000000000020724.

190. Lin M. C., Streja E., Soohoo M., et al. Warfarin Use and Increased Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol*. 2017. Vol. 46, № 4. P. 249–256. Doi: 10.1159/000481207.

191. Miller P. D. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *Am J Kidney Dis*. 2014. Vol. 64. P. 290–304.

192. Fiedler R., Deuber H. J., Langer T., et al. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2004. Vol. 96. P. 3–9.

193. Pedersen A. B., Christiansen C. F., Gammelager H., et al. Risk of acute renal failure and mortality after surgery for a fracture of the hip: a population-based cohort study. *Bone Joint J*. 2016. Vol. 98. P. 1112–1118.

194. Klestil T., Röder C., Stotter C., et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8:13933.

195. Dong C., Wang Y., Wang Z., et al. Damage control orthopedics management as vital procedure in elderly patients with femoral neck fractures complicated with chronic renal failure: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2016. Vol. 11:e0154906.

196. Yoon B. H., Koo K. H. Hip Fracture in Chronic Kidney Disease Patients: Necessity of Multidisciplinary Approach. *J Korean Med Sci*. 2017. Vol. 32, № 12. P. 1906–1907. Doi:10.3346/jkms.2017.32.12.1906.

197. Bucur R. C., Panjwani D. D., Turner L., et al. Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int*. 2015. Vol. 26. P. 449–458.

198. Chen H., Lips P., Vervloet M.G., et al. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos. Int.* 2018. Vol. 29. P. 2129–2138.
199. Song K. S., Yoon S. P., Lee S. K., et al. The results of proximal femoral nail for intertrochanteric fracture in hemodialysis patient. *Hip Pelvis.* 2017. Vol. 29. P. 54–61.
200. Nitta K., Yajima A., Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017. Vol. 56, № 24. P. 3271–3276. Doi: 10.2169/internalmedicine.8618-16.
201. Hauck D., Nery L., O'Connell R., et al. Bisphosphonates and bone mineral density in patients with end-stage kidney disease and renal transplants: A 15-year single-centre experience. *Bone Rep.* 2022. Vol. 16: 101178. Doi: 10.1016/j.bonr.2022.101178.
202. Barreto F. C., Buchares S. G. E., Jorgetti V. Treatment of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol.* 2021. Vol. 43, № 1. P. 654–659. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-S109. eCollection 2021.
203. Miller P. D., Raqi-Eis S., Mautalen C., et al. Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk for renal disease-the DIVINE study. *Bone.* 2011. Vol. 49. P. 1317–1322.
204. Tanishima S., Morio Y. A review of minodronic acid hydrate for the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2013. Vol. 8. P. 185–189.
205. Dhillon S. Zoledronic acid: a review in osteoporosis. *Drugs.* 2016. Vol. 76. P. 1683–1697.
206. Hara T., Hijikata Y., Matsubara Y., Watanabe N. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 7: CD013424. Doi: 10.1002/14651858.CD013424.

207. Melamed M. L., Blackwell T., Neuqarten J., et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. P. 241–249.

208. Kondo S., Takano T., Ono Y., et al. Eldecalcitol reduces osteoporotic fractures by unique mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015. Vol. 148. P. 232–238.

209. Xu J., Li H., Qu Y., et al. Denosumab might prevent periprosthetic bone loss after total hip and knee arthroplasties: a review. *Arthroplasty.* 2021. Vol. 3. Doi: 10.1186/s42836-021-00068-6.

210. Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S., Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *J Ren Nutr.* 2021. Jan. № 31(1). P. 21–34. Doi: <https://doi.org/10.1053/J.JRN.2020.02.003>.

ДОДАТОК 1

Опитувальник

Здоров'я пацієнта

SF-36

1. Чи можете ви сказати, що ваше здоров'я: (відзначити ☒ найбільш правильну відповідь)
- Чудове, ☐ дуже хороше, ☐ хороше, ☐ непогане, ☐ погане ☐

Наступні питання про Вашу звичайну щоденну діяльність. Чи впливає стан Вашого здоров'я на Вашу активність? Якщо «так», то позначте ☒ у кожному випадку:

Так, дуже Так, трохи Ні, зовсім

2. Помірне навантаження, таке як обмежена обмежена не обмежена
- переміщення столу, робота

пилососом тощо ☐ ☐ ☐

3. Підйом сходами на кілька прольотів..... ☐ ☐ ☐

Чи мали Ви будь-яку з наступних проблем із Вашою роботою або іншою звичайною щоденною активністю через Ваш фізичний стан протягом останніх 4 тижнів?

Так Ні

4. Виконували менший обсяг роботи, ніж хотілося ☐ ☐

5. Були обмежені у виконанні домашньої

роботи та/або виробничої діяльності ☐ ☐

Чи мали Ви одну з наступних проблем із Вашою роботою або іншою звичайною щоденною активністю через будь-які емоційні проблеми (наприклад, відчуття депресії, занепокоєння) в останні 4 тижні?

Так Ні

6. Виконували менший обсяг роботи, ніж хотілося☐.....☐.....

7. Були обмежені у виконанні домашньої
роботи та/або виробничої діяльності☐.....☐..

8. Протягом останніх чотирьох тижнів впливали болі на Вашу нормальну роботу (включаючи роботу поза домом та домашню роботу)?

Ні ☐ Небагато ☐ Помірно ☐ Досить ☐ Надмірно ☐

Наступні питання про те, як Ви почувалися, і що з Вами відбувалося протягом останніх чотирьох тижнів? Будь ласка, дайте найбільш правильну відповідь на кожне запитання.

Як переважно Ви відчували протягом останніх чотирьох тижнів...

	Весь цей час	Здебільшого	Частково	Іноді мало	Дуже	Ніколи
9. Чи відчували Ви себе спокійним, миролюбним? ..	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Чи відчували Ви приплив енергії? ..	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Чи відчували Ви зневіру та пригніченість? ..	☐	☐	☐	☐	☐	☐

12. Наскільки часто протягом останніх чотирьох тижнів Ваш фізичний чи емоційний стан впливали на Вашу соціальну активність (зустрічі з друзями, родичами тощо)?

Весь цей час ☐ Здебільшого ☐ Частково ☐ Іноді ☐ Дуже мало ☐

Ваше захворювання нирок

Що для Вас правильно, а що немає в наступних висловлюваннях?

	Абсолютно вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному невірно	Абсолютно невірно
13. Моє захворювання нирок					
дуже впливає на моє життя	☐	☐	☐	☐	☐
14. Дуже багато мого часу					
доводиться займатися					
моєю хворобою нирок	☐	☐	☐	☐	☐
15. Я дуже засмучуюсь					
через мою хворобу нирок	☐	☐	☐	☐	☐
16. Я відчуваю себе тягарем					
для моєї сім'ї	☐	☐	☐	☐	☐

Наскільки сильно Ви відчували такі прояви хвороби протягом останніх чотирьох тижнів?

	Не відчував	Іноді	Помірно	Дуже сильно	Надмірно
17. Болі у м'язах?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Болі в грудях?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Судоми?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Сверблячка шкіри?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Сухість шкіри?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Задишку?	☐	☐	☐	☐	☐
23. Запаморочення або					
непритомний стан?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Зменшення апетиту?	☐	☐	☐	☐	☐
25. Стомлюваність чи виснаження?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Оніміння кистей чи стоп?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Нудоту або					
розлад шлунка?	☐	☐	☐	☐	☐

28^a. (Гемодіаліз): чи були проблеми

з судинним доступом?.....☐.....☐.....☐.....☐.....☐

28^b(Перитонеальний діаліз):

Чи є проблеми з катетером?...☐.....☐.....☐.....☐.....☐

Вплив захворювання нирок на Ваше звичайне життя

Деяких людей турбує вплив їхнього ниркового захворювання на їхнє життя, а інших – ні.

Наскільки хвороба нирок створює Вам незручності через вплив на кожен із наступних пунктів?

Не турбує Іноді Помірно Дуже сильно Надмірно

29. Обмеження пиття☐.....☐.....☐.....☐.....☐

30. Обмеження дієтичні☐.....☐.....☐.....☐.....☐

31. Вашу здатність працювати

на городі, на дачі тощо☐.....☐.....☐.....☐.....☐

32. Вашу можливість пересуватися

на значні відстані?.....☐.....☐.....☐.....☐.....☐

33. Залежність від лікарів та

інших мед. працівників?☐.....☐.....☐.....☐.....☐

34. Занепокоєння та стрес

через хворобу нирок?☐.....☐.....☐.....☐.....☐

35. Ваше сексуальне життя?☐.....☐.....☐.....☐.....☐

36. Вашу зовнішність?☐.....☐.....☐.....☐.....☐