

7. *Sin D.C., Kei H.L., Miao X.* Surface coatings for ventricular assist devices // *Expert Review of Medical Devices*. 2009. Vol. 6. № 1. PP. 51-60.
8. *Lu L., Mikos A.G.* The importance of new processing techniques in tissue engineering // *Mrs Bulletin*. 1996. Vol. 21. № 11. PP. 28-32.
9. *Blakney G.B., Dinwoodie A.J.* A spectrophotometric scanning technique for the rapid determination of plasma hemoglobin // *Clinical biochemistry*. 1975. Vol. 8. № 1-6. PP. 96-102.
10. *Севастьянов В.И. и др.* Биосовместимость. – М: ИЦ ВНИИГС, 1999. 368 с.

Ульяна Евгеньевна Курилова,
инженер,

Наталья Николаевна Журбина,
инженер,

кафедра биомедицинских систем,

Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,

г. Москва, г. Зеленоград,

Марина Владимировна Мезенцева,

д-р биолог. наук, руководитель,

Леонид Иванович Руссу,
научный сотрудник,

Ирина Александровна Суетина,

канд. биолог. наук, вед. научный сотрудник,

лаборатория культур тканей,

Федеральный научно-исследовательский центр

эпидемиологии и микробиологии им. почетного

академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ,

г. Москва,

Иван Владимирович Пьянов,

канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,

Дмитрий Викторович Тельшев,

канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,

Александр Юрьевич Герасименко,

канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,

кафедра биомедицинских систем,

Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,

г. Москва, г. Зеленоград,

e-mail: gerasimenko@bms.zone

С.О. Мазуренко, О.Г. Мазуренко, А.А. Енькин, К.Г. Старосельский

Применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки риска переломов у диализных пациентов

Аннотация

В исследовании была поставлена цель – доказать способность двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) прогнозировать общий риск переломов у диализных пациентов. Выполнено проспективное исследование 522 пациентов (мужчин – 271, женщин – 251), получающих длительную терапию гемодиализом в диализных центрах Санкт-Петербурга. Пошаговый многовариантный регрессионный анализ Кокса показал, что комбинация показателей минеральной плотности поясничных позвонков, костей дистального отдела предплечья и продолжительности заместительной почечной терапии наилучшим образом предсказывает общий риск переломов. Заключение: ДРА является приемлемым инструментом оценки риска переломов у пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Введение

Двухэнергетическая абсорбциометрия вошла в клиническую практику как оптимальный метод выявления остеопороза и прогнозирования риска переломов у женщин постменопаузального возраста [1]. Однако возможность применения этого диагностического метода у больных с уреимией, получающих лечение гемодиализом, для оценки риска переломов вызывает сомнение у ряда авторов [2], [3]. Связано это с особенностями изменения минеральной плотности костей (МПК) у пациентов, страдающих почечной недостаточностью, под влиянием таких факторов, как нарушение функции околощитовидных желез и метаболизма витамина D [4]. При прогрессировании нефросклероза развиваются тяжелые и многогранные нарушения обмена, которые неизбежно приводят к нарушению цикла ремоделирования костной ткани и развитию очевидной костной патологии [5]. При этом риск переломов у больных с уреимией значительно возрастает по сравнению с общей популяцией [6], [7]. В представленном исследовании была поставлена задача: определить возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в оценке риска переломов у больных с уреимией, получающих длительное лечение гемодиализом.

Материалы и методы

В исследование было включено 522 пациента (мужчин – 271, женщин – 251), получавших лечение гемодиализом, средний возраст которых составил $(44,9 \pm 12,3)$ лет (от 20 до 79 лет).

Средний срок наблюдения от момента выполнения денситометрии составил $(5,9 \pm 4,1)$ лет. МПК оценивали методом денситометрии с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат «Hologic Discovery W», США). Исследование скелета осуществляли в трех стандартных зонах: позвонки L1-L4 поясничного отдела позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел предплечья. Расчеты диагностических индексов *T* и *Z* были выполнены автоматически по стандартным формулам. Индекс *T* показывает отличие значений минеральной плотности костей исследуемого пациента от «нормальных» значений МПК молодого взрослого (30 лет) человека того же пола, индекс *Z* – отличие от возрастной нормы. Нормой считали значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD. Для рентгенографии использовали аппараты «Diagnost 56» («Philips») и «Prestilics» («General Electric»). Диагностику переломов позвонков выполняли полуколичественным методом по методике Genant (H.K. Genant et al., 1993). Рассчитывались чувствительность и специфичность метода в оценке риска по стандартной методике (D.G. Altman, 1994). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «STATISTICA for Windows», версия 10.0.1011.0 («Statsoft Inc.», Tulsa, США). Для анализа вида распределения количественных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Межгрупповые различия оценивали с использованием параметрических (двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента) и непараметрических методов анализа (Манна-Уитни). Также оценивали абсолютный риск переломов. Для оценки прогности-

ческой значимости факторов был использован пошаговый многовариантный регрессионный анализ риска переломов методом пропорциональных интенсивностей Кокса. Анализ вероятности изучаемого исхода (перелома) в конкретный период времени проводили с помощью метода Каплана – Мейера. В каждой из указанных методик критический уровень значимости был определен, исходя из значения «*p*» не более 0,05.

Результаты

Из 522 больных, получающих лечение гемодиализом, на момент завершения исследования переломы были зарегистрированы у 129 (25 %) пациентов. Из 271 пациента мужского пола переломы в период наблюдения выявлялись в 22,9 % случаев (62 пациента), из 251 пациента женского пола переломы выявлялись в 26,7 % случаев (67 пациенток). 44 пациента (34 %) имели переломы осевого скелета (позвонки, шейка бедренной кости, кости таза), 85 пациентов (66 %) – переломы преимущественно периферических отделов скелета (костей предплечья, плечевой кости, костей голени, ключиц, ребер), 45 пациентов (34,8 %) перенесли повторные переломы. Для того чтобы оценить вклад изученных факторов в риск развития переломов, пациентов разделили на две группы: с переломами и без переломов. Пациенты с переломами имели достоверно большие сроки заместительной почечной терапии, более высокие показатели паратиреоидного гормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов, получающих лечение гемодиализом, без переломов и с переломами

Характеристика	С переломами	Без переломов	<i>p</i>
Мужчины, %	25,4	74,6	–
Женщины, %	36,1	63,9	–
Лечение гемодиализом, лет	6,9 ± 4,7	5,6 ± 3,9	< 0,001
ПТГ, пг/мл	658 (260...1205)	463 (162...947)	< 0,001
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	344 (202...707)	248 (186...430)	< 0,01

Денситометрические показатели всех исследованных отделов скелета у больных с переломами были достоверно ниже, чем у больных без переломов (табл. 2).

Таблица 2

Результаты денситометрии пациентов, получающих лечение гемодиализом, без переломов и с переломами

Характеристика	С переломами	Без переломов	<i>p</i>
Индекс <i>T</i> предплечья	-3,0 ± 1,8	-1,7 ± 1,7	< 0,001
Индекс <i>Z</i> предплечья	-2,3 ± 1,9	-1,1 ± 1,7	< 0,001
Индекс <i>T</i> L1-L4	-2,2 ± 1,7	-1,4 ± 1,3	< 0,001
Индекс <i>Z</i> L1-L4	-1,5 ± 1,7	-0,9 ± 1,4	< 0,001
Индекс <i>T</i> бедренной кости	-1,9 ± 1,3	-1,2 ± 1,1	< 0,001
Индекс <i>Z</i> бедренной кости	-1,4 ± 1,3	-0,7 ± 1,2	< 0,001

Были оценены чувствительность и специфичность индексов *T* и *Z* в отношении предсказания вероятного перелома (табл. 3). Индекс *T* во всех анализируемых зонах продемонстрировал большую чувствительность и специфичность в предсказании перелома по сравнению с индексом *Z* этих же зон.

Для оценки вклада изученных показателей в определение риска переломов у исследуемых пациентов был выполнен пошаговый многовариантный регрессионный анализ риска переломов методом пропорциональных интенсивностей Кокса, приведенный в табл. 4.

Таблица 3

Чувствительность и специфичность индексов *T* и *Z* в отношении риска переломов у больных, получающих лечение гемодиализом

Индекс оценки МПК	Чувствительность	Специфичность
<i>T</i> (предплечье)	84,4	70,4
<i>Z</i> (предплечье)	69,7	56,2
<i>T</i> (позвонки)	78,3	64,3
<i>Z</i> (позвонки)	66,3	51,6
<i>T</i> (бедро)	77	58
<i>Z</i> (бедро)	65,1	46,6

Таблица 4

Многовариантный регрессионный анализ (Кокса) факторов риска перелома у больных, получающих лечение гемодиализом

Критерий оценки МПК	Многовариантный анализ				
	<i>b</i>	Индекс Вальда	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
<i>T</i> (предплечье)	-0,26	8,0	< 0,01	49,4	< 0,001
<i>T</i> (позвонки)	-0,29	8,0	< 0,01		
Гемодиализ, мес.	-0,01	11,2	< 0,001	39,2	< 0,001
<i>Z</i> (предплечье)	-0,27	8,1	< 0,01		
<i>Z</i> (позвонки)	-0,22	5,2	< 0,05		
Гемодиализ, мес.	-0,01	12,5	< 0,001		

Пошаговый многовариантный регрессионный анализ прогностической значимости денситометрических показателей выявил, что одновременное использование индекса *T* костей предплечья и позвонков L1-L4 в сочетании с общей продолжительностью лечения гемодиализом наиболее достоверно предсказывает общий риск переломов у исследуемых пациентов. Добавление индексов *T* и *Z* бедренной кости, а также значений ПТГ и щелочной фосфатазы существенно не меняло значение χ^2 . Одновременно был выполнен многовариантный анализ прогностической значимости в оценке риска переломов с индексами *Z* исследованных отделов скелета. Значения χ^2 в этом случае были существенно ниже, чем при использовании индексов *T*. Во всех рассматриваемых группах больных переломы несколько чаще отмечались у пациентов женского пола. Однако сравнительный анализ кумулятивной доли пациентов без переломов с применением *F*-критерия Кокса не обнаружил достоверных различий между мужчинами и женщинами в группах больных, получающих лечение гемодиализом (рис. 1).

Заключение

За последние десять лет было опубликовано много научных работ, посвященных пересмотру общепринятых критериев оценки риска переломов, основанных на денситометрических показателях [8], [9]. Разрабатывались дополнительные методы, такие как система FRAX, расширяющие возможности оценки риска переломов [10]. В отношении больных, страдающих уремиями и получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, выполнено также много исследований, посвященных изучению изменений МПК. Несмотря на это неоднократно высказывались сомнения в возможности применения денситометрических показателей для оценки риска переломов у больных с уремиями [2], [11]. Дискутировалась возможность использования у больных с уремиями индекса *T*, сравниваемого с показателем МПК пациента с нормальной пиковой костной массой молодого взрослого человека. Предпочтение

отдавалось индексу Z , сравнивающему МПК пациента с его возрастной нормой [2]. Полученные в нашем исследовании данные очевидно показали большую чувствительность и специфичность индекса T в отношении оценки риска переломов. Для того чтобы выделить основные признаки, связанные с повышенным риском переломов, и подвести черту под спором о предпочтительности индекса T или Z в прогнозировании риска переломов у больных, получающих лечение гемодиализом, была использована многовариантная регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Анализ подтвердил, что у пациентов, получающих лечение гемодиализом, снижение диагностических индексов T и Z каждого из анализируемых отделов скелета ассоциировалось с повышенным риском переломов. При этом индекс T имел большие значения критериев Вальда и χ^2 в сравнении с индексом Z этих же отделов скелета. Самые высокие значения критерия Вальда и χ^2 были отмечены для индекса T позвонков L1-L4. Пошаговый многовариантный анализ показал, что комбинация критериев T предплечья, позвонков L1-L4 и продолжительности лечения гемодиализом самым эффективным образом предсказывала риск возможного перелома. Добавление индексов T и Z бедренной кости, а также значений ПТГ и щелочной фосфатазы не увеличивало прогностическую значимость показателей, что не согласуется с предположениями, сделанными в небольшом по количеству пациентов исследовании T.L. Nickolas с соавт. [5], но предполагает дальнейшее изучение этой проблемы [3], [12]. Индекс Z в каждой комбинации оказывал значимое, но менее существенное влияние на риск перелома в сравнении с индексом T . Несмотря на то что переломы чаще встречались у пациентов женского пола, сравнительный анализ риска переломов у мужчин и женщин с применением F -теста Кокса не показал достоверных различий в риске переломов в анализируемых группах (рис. 1). Таким образом, был сделан вывод, что ДРА является приемлемым инструментом оценки риска переломов у пациентов, получающих лечение гемодиализом, но с учетом особенностей распределения МПК у больных с уремией и продолжительности лечения гемодиализом.

Список литературы:

1. Gosfield E. 3rd, Bonner F.J.Jr. Evaluating bone mineral density in osteoporosis // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2000. Vol. 79. PP. 283-291.
2. Cunningham J. et al. Osteoporosis in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 43. PP. 566-571.
3. Nickolas T.L. et al. Discriminants of Prevalent Fractures in Chronic Kidney Disease // JASN. 2011. Vol. 22. PP. 1560-1572.
4. Мазуренко С.О. и др. Результаты многолетнего изучения показателей минеральной плотности костей у больных с терминальной стадией хронической болезни почек // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006. Сер. 11. Вып. 4. С. 17-33.

5. Nickolas T.L. et al. Bone Mass and Microarchitecture in CKD Patients with Fracture // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 21. PP. 1371-1380.
6. Ensrud K.E. Fracture Risk in CKD // CJASN. 2013. Vol. 8. PP. 1282-1283.
7. Naylor K.L. et al. Comparison of Fracture Risk Prediction among Individuals with Reduced and Normal Kidney Function // CJASN. 2015. Vol. 10. PP. 646-653.
8. Kanis J.A. et al. FRAX® and its applications to clinical practice // Bone. 2009. Vol. 44. PP. 734-743.
9. Fraser L.A. et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX(R) tool: A population-based report from CaMos // Osteoporos Int. 2011. Vol. 22. PP. 829-837.
10. Kanis J.A. et al. Pitfalls in the external validation of FRAX // Osteoporos Int. 2012. Vol. 23. PP. 423-431.
11. Ott S.M. Bone Strength: More than just bone density // Kidney Int. 2016. Vol. 89. PP. 16-19.
12. Nickolas T.L. BMD and Fracture Risk in CKD: Where Should We Go from Here? // CJASN. 2012. Vol. 7. PP. 1058-1060.

Сергей Олегович Мазуренко,
д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней,
ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
Оксана Генриховна Мазуренко,
канд. мед. наук, врач-рентгенолог,
Центр остеопороза и метаболических
заболеваний скелета,
ФГБУЗ «Клиническая больница № 122
им. Л.Г. Соколова»,
Федеральное медико-биологическое
агентство России,
Александр Анатольевич Енькин,
зав. отделением диализа,
ГБУЗ «Ленинградская областная
клиническая больница» Минздрава РФ,
Константин Георгиевич Старосельский,
зав. отделением диализа,
ГБУЗ «Городская больница № 26»,
г. С.-Петербург,
e-mail: s.mazurenko@spbu.ru

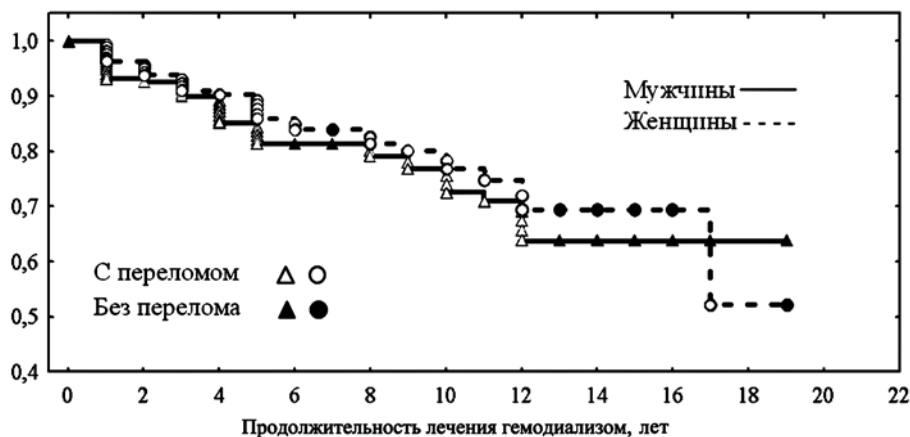


Рис. 1. Кумулятивный риск перелома у больных мужского и женского пола, получающих лечение гемодиализом (F -тест Кокса: $F = 1,2$; $p > 0,05$). Ось ординат: кумулятивная доля пациентов без переломов