



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Original Papers

M.L. Ankin¹, T.M. Petryk², S.L. Dudar^{1,2}, V.O. Ladyka¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06

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

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Traumatology and Orthopedics, Kyiv, Ukraine

² Municipal non-profit enterprise of Kyiv Regional Council “Kyiv Regional Clinical Hospital”, orthopedic and traumatology center, Kyiv, Ukraine

Citation:

Ankin ML, Petryk TM, Dudar SL, Ladyka VO. 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):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06.

Abstract: The present study aimed to assess the incidence, risk, and timing of fractures in patients undergoing hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (SHPT), following the correction of mineral and bone disorders (MBD).

Methods. This prospective cohort open-label study involving 242 patients was conducted between 2019 and 2022. The patients were categorized into three groups based on MBD treatment. Group 1 (n=64) represented a historical cohort without modern treatment, while Group 2 (n=153) received contemporary MBD and SHPT correction. Group 3 (n=22) included patients prescribed selective vitamin D receptor activators in addition to modern therapy. Patients underwent regular assessments, including calcium, phosphorus, and parathyroid hormone measurements every three months, therapy adjustments, fracture diagnosis, and treatment over a 24-month follow-up period. **Results.** Our findings revealed a significantly higher cumulative proportion of patients without bone fractures in Group 2 compared to the historical control, with survival rates of 75.8% and 92.6%, respectively ($p=0.0006$). The average life expectancy before fractures in Group 2 was 695.77 ± 10.19 days, significantly longer than the historical group ($p < 0.0001$), and the risk of bone fractures decreased by more than four times (HR 0.2274, 95% CI: 0.0965 – 0.5358). Comparing Groups 1 and 3 showed even more positive outcomes. The cumulative proportion of patients without fractures at the end of the study was 75.8% in Group 1 and 95.5% in Group 3 ($p = 0.0441$), with a life expectancy before fractures of 630.88 ± 24.29 days and 724.38 ± 5.48 days, respectively ($p < 0.0001$). The risk for bone fractures decreased by one-third in Group 3 (HR 0.3390, 95% CI: 0.0838 – 0.9058). The average life expectancy before fractures in Group 3 was significantly longer than in Group 2 ($p < 0.0001$), although the cumulative proportion of patients without fractures did not differ significantly (95.5% vs. 92.6%, $p > 0.05$).

Conclusions. The study demonstrates that correcting SHPT and MBD with non-calcium phosphate binders, calcimimetics, and paricalcitol or vitamin D reduces fracture incidence and risk, and increases the treatment duration until a fracture episode occurs in patients undergoing hemodialysis.

Key words: hemodialysis, treatment, bone mineral disorders, bone fractures, frequency, risk, duration of treatment before fractures.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© M.L.Ankin, T.M.Petryk, S.L.Dudar, V.O.Ladyka, 2023.

Correspondence should be addressed to Sergey Dudar: serg_dudar@ukr.net

Article history:

Received September 25, 2023,

Received in revised form
October 08, 2023

Accepted October 08, 2023



© Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О., 2023

УДК: 616.717/.718-001.5:616.61-085.38-073.27

М.Л. Анкін¹, Т.М. Петрик², С.Л. Дудар^{1,2}, В.О. Ладика¹

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

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, кафедра ортопедії і травматології, Київ, Україна

² КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Ортопедично-травматологічний центр, Київ, Україна.

Резюме. Метою нашого дослідження було оцінити частоту, ризик і час виникнення переломів у хворих, які лікуються методом гемодіалізу з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ) на фоні корекції мінерально-кісткових розладів.

Методи. До цього проспективного когортного дослідження з історичним контролем включено 242 пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікувалися гемодіалізом та мали ВГПТ протягом 2019-2022 років. Хворих було розподілено на три групи залежно від застосованої терапії мінерально-кісткових розладів (МКР). Перша (історична) група (n=64) включала пацієнтів, які не отримували сучасне лікування МКР. Другу групу (n=153) склали пацієнти, які отримували сучасну корекцію МКР і ВГПТ (некальціймісткі фосфатбіндери та кальційміметики), до третьої групи (n=22) увійшли пацієнти, яким додатково до сучасної терапії МКР та ВГПТ призначалися селективні активатори рецепторів вітаміну D-парикальцитол або вітамін D. Усім хворим кожні три місяці визначали вміст кальцію, фосфору та паратгормону, проводилася корекція лікування, постійне спостереження, констатування, лікування переломів. Спостереження тривало 24 місяці.

Результати. Визначено значно вищу кумулятивну частку пацієнтів без переломів кісток у групі 2 порівняно з історичним контролем, з рівнем виживання 75,8% і 92,6% відповідно (p=0,0006). Середня очікувана тривалість життя до переломів у групі 2 становила 695,77±10,19 днів, що було значно довшим, ніж у історичній групі (p < 0,0001), а ризик переломів кісток зменшився більш ніж у чотири рази (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965 – 0,5358).

Кумулятивна частка пацієнтів без переломів наприкінці дослідження становила 75,8% у групі 1 та 95,5% у групі 3 (p = 0,0441), із очікуваною тривалістю життя до переломів 630,88±24,29 дня та 724,38±5,48 дня відповідно (p < 0,0001). Ризик переломів у групі 3 був на одну третину меншим ніж у групі 2 (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058). Середня очікувана тривалість життя до переломів у групі 3 була значно довшою, ніж у групі 2 (p < 0,0001), хоча кумулятивна частка пацієнтів без переломів істотно не відрізнялася (95,5% проти 92,6%, p > 0,05).

Висновки. Дослідження демонструє, що корекція МКР за допомогою некальціймістких фосфатбіндерів, кальційміметиків і парикальцитолу або вітаміну D знижує частоту переломів і ризик, а також збільшує тривалість лікування до епізоду перелому у ГД пацієнтів.

Ключові слова: гемодіаліз, лікування, мінерально-кісткові розлади, переломи кісток, частота, ризик, тривалість лікування до переломів.

Вступ. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН-V стадії) загальноновизнана, як серйозна проблема громадської охорони здоров'я. Лікування ХХН-V стадії є дорогим (споживає 2-3% бюджету охорони здоров'я багатих країн) і стає безумовним тягарем для пацієнтів, їх сімей і сис-

теми охорони здоров'я [1]. Проблема зростає, оскільки захворюваність на термінальну стадію ХХН підвищується в усьому світі, а найшвидше зростання спостерігається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [2]. Мінеральні та кісткові розлади (МКР) починаються на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХНН), але клінічні наслідки – біль в кістках і переломи виникають переважно у хворих на V стадію ХХН, які лікуються методами ниркової замісної терапії (НЗТ). Частота переломів у пацієнтів із ХХН-V впливає на високі показники захворюваності, смертності та показники якості життя хворих, які лікуються гемодіалізом (ГД), ризик смерті збільшується у 3,7 разів,

Сергій Дудар
serg_dudar@ukr.net

ризик госпіталізацій-у 4 рази [3]. В основі підвищення рівня переломів у хворих на ХХН лежить остеопороз, проте при ХХН розвиваються порушення мінерального обміну внаслідок зниження функції нирок, гормонального дисбалансу, вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), недостатнього харчування, схильності хворих до падінь через м'язову слабкість, тощо [4]. На сьогодні визначені терапевтичні стратегії лікування остеопорозу, профілактичні та терапевтичні підходи до корекції мінеральних розладів, однак проблема далека від вирішення і кількість переломів кісток у хворих на ХХН-V ГД стадії істотно не зменшилася [5]. Крім того, результати багатьох досліджень далеко не однозначні та суперечливі [4, 5].

Мета роботи: оцінити частоту, ризик і час виникнення переломів у хворих, які лікуються методом ГД з ВГПТ на фоні корекції мінерально-кісткових розладів. Оцінити вплив терапевтичних стратегій корекції ВГПТ та МКР на ризик виникнення переломів кісток.

Матеріали та методи. До цього проспективного когортного дослідження з історичним контролем включено 242 пацієнтів з ХХН-V стадії, які лікувалися ГД у Київському міському науково-практичному центрі нефрології, відділенні гемодіалізу та ортопедично-травматологічному центрі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», що є базою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, кафедри ортопедії і травматології. Дослідження є фрагментом НДР кафедри ортопедії та травматології НУОЗ ім. П.Л.Шупика «Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату» (Держреєстрація #0119U101157). Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (протокол №3 від 01.02.2021р). Усі пацієнти надали інформовану згоду щодо участі у дослідженні.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування гемодіалізом, наявність ВГПТ, постійного судинного доступу – артеріовенозної фістули (АВФ), змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, $eKt/V < 1,2$ за ГД сесію та/чи тривалість ГД <12 годин/тиждень, трансплантація нирки в анамнезі, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції на протязі місяця, що передував включенню в дослідження, лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Ми використовували клінічні дані, дані медичної документації, включаючи протокол операції, закінчення ортопедів для ідентифікації перелому (визначення конкретних місць перелому, включаючи стегно, таз, верхню кінцівку, нижню кінцівку). Кілька анатомічно віддалених ділянок перелому в

одного пацієнта реєструвалися як окремі випадки перелому.

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

Другу (II) групу – (n=153) склали пацієнти, які отримували сучасну корекцію МКР (некальціймісткі фосфатбіндери та кальціміметики). Некальціймісткий фосфатбіндер – севеламер призначали в дозі по 1 табл (800мг) тричі на добу під час їжі за умови показника фосфора у плазмі крові 1,78-2,42 ммоль/л, при показниках фосфора плазми крові > 2,42 ммоль/л – дозу севеламеру збільшували вдвічі: до 1,6 г тричі на добу. Дозування препарату змінювалося відповідно до інструкції виробника. Застосовували кальціміметики 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. Після досягнення цільового рівню ПТГ лікування продовжувалося в підтримуючій дозі – тій, завдяки якій вдалося досягнути цільового рівню ПТГ. 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-парикальцитол (в дозі 5-40 мг залежно від показників ПТГ), який безпосередньо діє на клітини кісткової тканини, підтримує об'єм кістки та її мінералізацію або вітамін D₃ (0,25-0,5 мкг/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 (ПТГ), вітаміну D, лужної фосфатази (ЛФ), феритину, С-реактивного білку (СРБ). Хворі усіх груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше 3 разів на тиждень. Проводилася корекція анемії (препарати еритропоетинів, заліза, фолієвої кислоти за показами), артеріальної гіпертензії, для контролю глікемії використовували інсулінотерапію.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допо-

могою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] — 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), непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу по-

казників, відмінного від нормального), критерієм χ^2 . Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Вживання визначалося за методом Каплана-Майєра в I, II та III групах, аналізувався Лог-ранговий тест. За вихідну точку спостереження було взято дату підписання інформованої згоди. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Основні клініко-лабораторні показники хворих подані у табл.1. В групах порівняння не було встановлено достовірної різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок, показниками крові (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваної когорти

Показник	Значення			P ₁	P ₂	P ₃
	1 група N=64	2 група N=153	3 група N=22			
Клінічні дані						
Причина ХХН ВД 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

Примітки: P₁ = різниця показників: група 1 vs група 2;
P₂ = різниця показників: група 1 vs група 3
P₃ = різниця показників: група 2 vs група 3

Первинною кінцевою точкою, визначеною в дослідженні, були нові епізоди переломів кісток. В історичній групі проведено 2-х річний ретроспективний аналіз (група I). Проспективне спостереження за пацієнтами другої та третьої груп здійснювалось протягом 2-х років до моменту констатації кінцевої точки - діагностики перелому або втрати зв'язку з пацієнтом, його середня тривалість становила $22,39 \pm 4,77$ місяців.

Протягом терміну спостереження 4-м хворим проведено трансплантацію нирки, з двома - було втрачено зв'язок. Протягом 2-х років, що підлягали аналізу, принаймні один епізод переломів кісток був зареєстрований в 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 2-х років була достовірно вищою в групі пацієнтів, які отримували сучасну (рис. 1) корекцією МКР, ніж пацієнтів історичної групи.

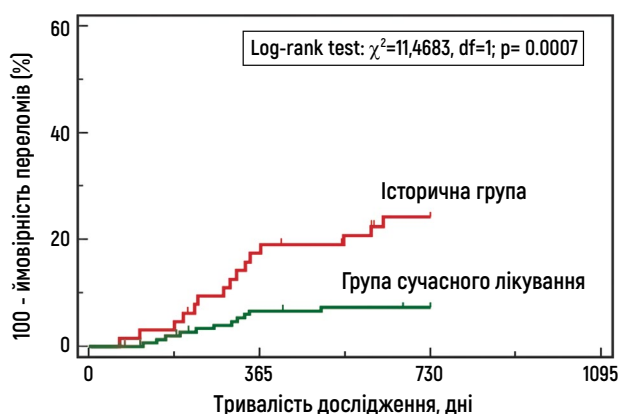


Рис. 1. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи сучасної корекції МКР.

Зокрема, кумулятивна частка хворих на ХХН V Д 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 достовірно 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 I групі ($p < 0,0001$). Призначення сучасного лікування МКР дозволило достовірно, більш ніж в 4 рази, знизити ризик переломів кісток в зазначеній популяції хворих (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965 – 0,5358).

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 2).

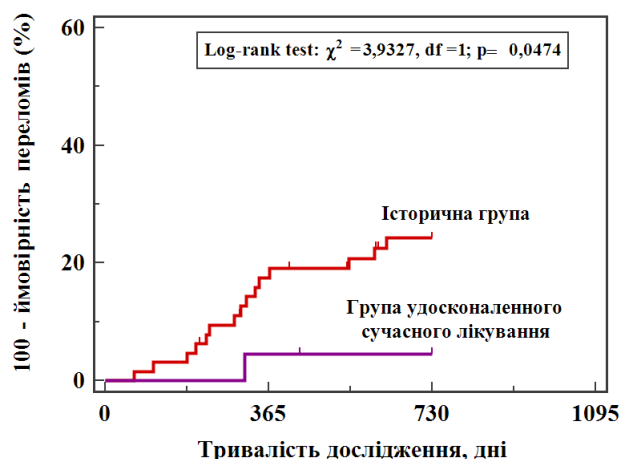


Рис. 2. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи удосконаленого сучасного лікування МКР.

Ймовірність закінчення пацієнтами дослідження без випадків переломів протягом 2-х 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 III групи) супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнту ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН V Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058).

Середній час до перелому у хворих, які отримували удосконалене сучасне лікування МКР (III група) була достовірно більшою, ніж в групі сучасного лікування (II група), та становила відповідно $724,38 \pm 5,48$ проти $695,77 \pm 10,19$ днів ($p < 0,0001$). Проте кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, достовірно не різнилась та становила 95,5% та 92,6%, відповідно ($p > 0,05$; рис. 3).

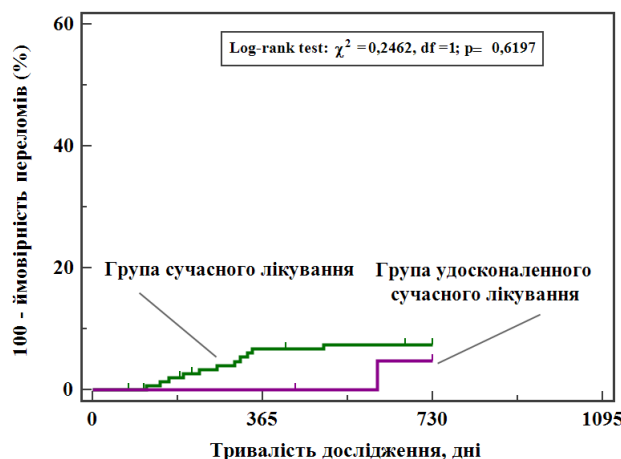


Рис. 3. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих II та III групи.

Подальший аналіз дозволив підтвердити достовірні переваги застосування сучасних та удосконалених методів лікування МКР у ГД хворих в збільшенні кумулятивної частки пацієнтів, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, порівняно методами, що застосовувалися в попередні роки (рис. 4).

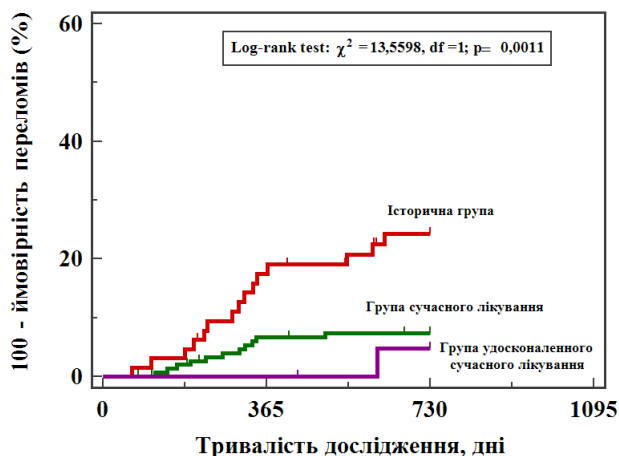


Рис. 4. Частота первинної кінцевої точки (переломів) в групах порівняння.

Таким чином дослідження показало, що частота переломів достовірно зменшується при корекції ВГПТ та МКР, а саме при застосуванні некальціймістких фосфатбіндерів, кальційметиків та селективних активаторів вітаміну Д або вітаміну Д: в історичній групі – 23,44%, в групі сучасної корекції МКР – 7,19% та в групі удосконаленої сучасної корекції МКР – 4,55%.

Застосування некальціймістких фосфатбіндерів та кальційметиків впродовж 2-х років лікування хворих на ХХН-VГД стадії, сприяло зменшенню кумулятивної частки хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток і становила 92,6% проти 75,8% в історичній групі ($p = 0,0006$).

Середня тривалість дослідження до переломів у групі хворих, яким призначали лікування некальціймісткими фосфатбіндерами та кальційметиками впродовж 2 років була достовірно більшою і становила відповідно $695,77 \pm 10,19$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів-в історичній групі ($p < 0,0001$). Призначення лікування некальціймісткими фосфатбіндерами та кальційметиками (II група) дозволило достовірно, більш ніж в 4 рази, знизити ризик переломів кісток в зазначеній популяції хворих (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965; 0,5358).

Призначення некальціймістких фосфатбіндерів, кальційметиків та парикальцитолу (або вітаміну Д за можливості) впродовж 2-х 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 даного виду лікування супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнту 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, достовірно не різнилась в порівнянні з II групою хворих та становила 95,5% та 92,6%, відповідно ($p > 0,05$).

Обговорення. Постійно зростаюча кількість хворих, які страждають термінальною нирковою недостатністю, поширеність і тяжкість коморбідних станів, в тому числі ниркових остеодистрофій, які ускладнюють її перебіг, частота переломів, яка збільшується у хворих на термінальну ниркову недостатність, які отримують НЗТ (в три, чотири рази порівняно з загальною популяцією) обумовлюють актуальність всебічного вивчення проблем, асоційованих з кістковою патологією при хронічній хворобі нирок. Дані Датського Національного нефрологічного реєстру пацієнтів, які лікуються діалізом та після трансплантації нирки продемонстрували, що пацієнти, які перебувають на діалізі або після трансплантації нирки, мають 3- та 2-кратний вищий ризик переломів, відповідно, порівняно зі здоровими суб'єктами. Ця різниця зберігалася навіть після коригування основних особистих та клінічних коваріантів (вік, стать, супутні захворювання, час на діалізі тощо) [6, 7] і неістотно коливалася в часі не дивлячись на серйозні наукові досягнення. В нашій попередній роботі [8] ми продемонстрували, що рівень альбуміну у сироватці крові нижче 31,4 г/л, рівень лужної фосфатази $>197,7$ од/л та рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л були незалежними предикторами розвитку переломів, що безумовно потребує корекції цих показників. Рівень ПТГ, особливо в поєднанні з гіперфосфатемією також сприяв виникненню переломів, що показано в багатьох дослідженнях [8, 9], однак, в це й же час в деяких дослідженнях [10] не встановлено зв'язку паратгормону з ризиком переломів. В лікуванні хворих на ХХН-V стадії широко застосовувалися кальціймісткі фосфатбіндери. Однак призначення препаратів кальцію сприяє підвищенню ризику нефролітазу, аритмій і серцево-судинного ризику [11]. Споживання надмірної кількості кальцію є особливо шкідливим для пацієнтів із ХХН –IV та V стадій за наявності гіперкальціємії, низьких рівнів паратгормону, кісткової адинамії, одночасного лікування варфарином та/або існуючих серцево-судинних кальцифікатів [12, 13]. Так дані Кокранівського огляду [14] оцінили переваги та шкоду фосфатзв'язувальних препаратів у пацієнтів з ХХН з аналізом відповідних біохімічних кінцевих точок, захворюваності опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи, госпіталізації та смертності. В огляді тридцять досліджень порівняли севеламер

з кальціймісткими фосфатбіндерами (5424 учасників). Застосування севеламеру у хворих на ХХН-5D приводило до зниження смертності (всі причини) (RR 0,53, ДІ від 0,30 до 0,91), і зменшувало гіперкальціємію (RR 0,30, ДІ 0,20 до 0,43) у порівнянні з фосфатбіндерами на основі кальцію, що має недооцінений вплив на серцево-судинну смертність, розвиток інфаркту міокарда, інсульт, переломів та кальцифікацію коронарних артерій. Виходячи із зазначеного, в даній роботі ми поставили мету дослідити частоту, ризик та час виникнення переломів та тривалість лікування МКР у хворих на хронічну хворобу нирок Vстадії до перелому у відкритому когортному порівняльному дослідженні.

Представлена робота проводилася в Україні вперше. В нашому дослідженні ми оцінювали комбіноване лікування севеламером, кальційміметиками та активаторами рецепторів вітаміну D. Наші дані частково перегукуються з іншими роботами [15, 17-19]. Так в роботі Cunningham J проводився об'єднаний аналіз даних про безпеку цинакальцету (паратиреоїдектомія, переломи, госпіталізація та смертність) у 4 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких брали участь 1184 суб'єкта (697 рандомізовані в групу цинакальцету, 487 – в плацебо групу) із ХНН та неконтрольованим ВГПТ. Застосування цинакальцету призвело до значного зниження ризику переломів (RR 0,46, 95% ДІ 0,22-0,95) порівняно з плацебо [15]. В той же час у дослідженні EVOLVE [16], некоригований аналіз «намірів лікування» не показав зниження ризику переломів за умови застосування цинакальцету. З іншого боку, коли проводився аналіз з корекцією на відмінності у вихідних характеристиках, застосування цинакальцету знижувало частоту клінічних переломів на 16–29%. Цей ефект кальциміметиків у зменшенні переломів не є несподіваним, враховуючи дані, які показали покращення гістологічної картини кістки при використанні кісткової гістоморфометрії у пацієнтів, які отримували цинакальцет [17]. Поступово накоплюються дослідження, які теоретично обґрунтовують позитивні ефекти кальциміметиків на кістку, а саме, покращення гістології кісток, зменшення фіброзу кісток, підвищення рівня склеростину, зменшення рівня FGF-23, кісткової лужної фосфатази та інших показників кісткового метаболізму що є теоретичним підґрунтям для пояснення зменшення кількості переломів [18] у пацієнтів, які перебувають на діалізі, та мають високий обмін кістки. Парикальцитол є селективним активатором рецепторів вітаміну D, ефективність якого доведена в лікуванні вторинного гіперпара-

тиреозу при ХХН та у ГД пацієнтів [19]. Крім того парикальцитол зменшує резорбцію та фіброз кісток, покращує їх ремоделювання та мінералізацію. В цій роботі ми не оцінювали дію того-чи іншого класу препаратів, а показали доцільність комбінованої корекції фосфору, ВГПТ та застосування селективних активаторів вітаміну D або віт. D з метою лікування МКР та їх вплив на частоту, ризик та відтермінування виникнення переломів.

Наша робота має деякі сильні сторони. Це найбільш наближене до реальної клінічної практики дослідження, опубліковане на сьогоднішній день, що оцінює не тільки вплив окремого препарату, а комбінацію препаратів, які щоденно призначаються діалітичним хворим з огляду на необхідність корекції ВГПТ та МКР, крім того воно є порівняльним та лонгітуденальним.

Однак в дослідженні були і деякі обмеження. По-перше, ми не аналізували дані, щодо специфічної діагностики остеопорозу сучасними методами за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), приймаючи до уваги, що оцінка МЩКТ за допомогою DEXA у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності має обмеження. Ми цілеспрямовано не включали до дослідження хворих, яким в лікуванні застосовували антипоротичні препарати (антирезорбтивне лікування), застосування яких обмежено у діалітичних хворих [20]. Не включені були і пацієнти, яких лікували деносумабом, так як його призначення пов'язано з розвитком важкої гіпокальціємії та потребувало відміни кальциміметиків. Крім того, в дослідженні ми не включали хворих з вертебральними переломами, переломами плоских кісток, дослідження проводилося у невеликій частини діалітичної популяції країни.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. є фрагментом НДР кафедри ортопедії та травматології НУОЗ ім. П.Л.Шупика «Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату» (Держереєстрація #0119U101157).

Внесок кожного автора.

М.Л. Анкін: концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою;

Т.М. Петрик, С.Л. Дудар: обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, хірургічне лікування та ортопедичний супровід, аналіз літературних джерел, написання роботи.

Ладика В.О: формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів.

Література (References):

1. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019;367:l5873. doi:10.1136/bmj.l5873.
2. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018 Apr 1;3(2):e000728. doi:10.1136/bmjgh-2018-000728.
3. Crews DC, Bello AK, Saadi G, World Kidney Day Steering Committee. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:242-8. doi:10.1016/j.kint.2018.11.007 pmid:30665560.
4. Bover J, Bailone L, Lopez-Bez V, Benito S, Cicero P, Galassi A, Cozzolino M. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol* 2017;30:677-87. doi:10.1007/s40620-017-0404-z.
5. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, de Jong RT, D'Haese P, et al. Management of fracture risk in CKD—traditional and novel approaches. *Clin Kidney J*. 2022 Oct 22;16(3):456-472. doi:10.1093/ckj/sfac230.
6. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016; Vol 31, 10:1654-1662. doi.org/10.1093/ndt/gfw073.
7. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage V: a cohort study. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020; 72(2): 95-103. doi:10.21856/j-PEP.2020.2.12.
8. Ankin ML, Petryk TM, Dudar SL, Ladyka VO. Predyktory perelomiv u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V-D stadii, yaki likuiutsia hemodializom. *Ortopediia, travmatolohiia ta protezuвання*. 2023; 1 (630):18-25. [In Ukrainian].
9. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Wright Nunes JA, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2006; 70: 1358-1366. doi:10.1038/sj.ki.5001754.
10. Kim Y, Lee E, Lee MJ, Park B, Park I. Characteristics of fracture in patients who firstly starts kidney replacement therapy in Korea: a retrospective population-based study. *Sci Rep*. 2022; 12: 3107. doi:10.1038/s41598-022-07178-4.
11. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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;96:53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.
12. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012;8:1116-22. doi:10.1038/ki.2011.490.
13. Torregrosa JV, Bover J, Cannata And a J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martinez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10816.
14. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 22;8(8):CD006023. doi:10.1002/14651858.CD006023.pub3.
15. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1793-800. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x.
16. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun;26(6):1466-75. doi:10.1681/ASN.2014040414.
17. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):846-56. doi:10.1038/ki.2014.349.
18. Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T. Effects of the Intravenous Calcimimetic Etelcalcetide on Bone Turnover and Serum Fibroblast Growth Factor 23: Post Hoc Analysis of an Open-label Study. *Clinical Therapeutics*. 2018; 40(12):2099-2111. doi:10.1016/j.clinthera.2018.10.016.
19. Francisco José Borrego Utiel, Juan Antonio Bravo Soto, María José Merino Pérez, Isabel González Carmelo, Verónica López Jiménez, Teresa García Álvarez, et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2015; 35: 347-420. doi:10.1016/j.nefro.2015.10.004.
20. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2022 Mar;79(3):427-436. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.031.