

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D, ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРОКСАЛУРИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Воронина Н.В., Агиевич Т.Б.

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия (68000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35), e-mail: rec@mail.fesmu.ru

Проведен анализ обеспеченности витамином D, фосфорно-кальциевого обмена, функции паращитовидных желез на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) у больных в возрасте от 18 до 40 лет, с синдромом вторичной гипероксалурии и тубулоинтерстициальными нарушениями. Исследовали в сыворотке крови уровень 25 гидроксивитамина D [25(OH)D₃], паратиреоидного гормона (ПТГ), общего кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault, суточную экскрецию кальция. У больных на 1–2 стадии ХБП отмечается снижение общего кальция в сыворотке крови при нормальной суточной экскреции кальция, повышение уровня общей щелочной фосфатазы и умеренное повышение паратиреоидного гормона. Данные изменения могут приводить к развитию остеопенического синдрома. Уровень 25 гидроксивитамина D [25(OH)D₃] и фосфора в сыворотке крови не отличались от показателей группы здоровых лиц.

Ключевые слова: вторичная гипероксалурия, 25 гидроксивитамин D, фосфорно-кальциевый обмен, паратгормон, хроническая болезнь почек 1–2 стадии.

PROVISION OF VITAMIN D, INDICATORS CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM, PARATHYROID FUNCTION IN PATIENTS WITH SYNDROME SECONDARY HYPEROXALURIA AT EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Voronina N.V., Agievich T.B.

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia (68000, Khabarovsk, Amur street Muraveva, 35), e-mail: rec@mail.fesmu.ru

There was performed an analysis of vitamin D, calcium and phosphorus metabolism, parathyroid function in the early stages of chronic kidney disease (CKD) in patients aged 18 to 40 years, with a syndrome of secondary hyperoxaluria and tubulointerstitial disorders. There was later performed the investigation of 25 hydroxyvitamin D [25 (OH) D₃], parathyroid hormone (PTH), total calcium, phosphorus, total alkaline phosphatase, creatinine, with calculation of glomerular filtration rate by the formula Cockcroft-Gault, the daily excretion of calcium. Patients with stage 1–2 CKD marked decrease in total serum calcium in normal daily excretion of calcium, increased total alkaline phosphatase, and a moderate increase in parathyroid hormone. These changes can lead to the development of osteopenia syndrome. Level 25 hydroxyvitamin D [25 (OH) D₃] and phosphorus in the blood serum did not differ from that of a group of healthy individuals.

Keywords: secondary hyperoxaluria, 25 hydroxyvitamin D, calcium and phosphorus metabolism, parathyroid hormone, chronic kidney disease stages 1–2.

Введение

Ведущим фактором развития вторичной гипероксалурии и формирования тубулоинтерстициальных повреждений является повышенное всасывание щавелевой кислоты в кишечнике. Возможен также эндогенный синтез оксалатов в почках при повреждении мембран нефроцитов под влиянием токсических воздействий. У больных оксалатной нефропатией чаще отмечается астенический тип конституции и множество

малых стигм дисэмбриогенеза соединительной ткани [3]. У части больных с вторичной гипероксалурией как педиатры, так и терапевты, отмечают заболевания желудочно-кишечного тракта, в т.ч. синдром раздраженного кишечника, дисбиоз кишечника, дефицит в кишечнике бактерий *Oxalobacterformigenes*, лактазную и дисахаридазную недостаточность, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, хронический гастродуоденит, холестероз желчного пузыря [2,3].

Единичные исследования отметили высокую частоту встречаемости у больных оксалатной нефропатией гипокальциемии на ранних стадиях ХБП при умеренно повышенном уровне паратгормона (ПТГ) [2]. Но углубленных исследований этого вопроса в сопоставлении с обеспеченностью больных витамином D не проводилось, что определяет актуальность исследования.

Целью исследования явилось изучение показателей фосфорно-кальциевого обмена, функции щитовидной железы, обеспеченность витамином D на 1–2 стадии ХБП у больных оксалатной нефропатией молодого возраста.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с оксалатной нефропатией (с вторичной гипероксалурией) 102 чел. (56 женщин и 46 мужчин) в возрасте 18–40 лет со средней скоростью клубочковой фильтрацией (СКФ) – $108,24 \pm 0,95$ мл/мин/1,73м² (1–2 ст. ХБП) с давностью заболевания от 10 до 15 лет. Контрольную группу составили 18 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Все пациенты имели разнообразные варианты дисплазии соединительной ткани (диспластическое развитие позвоночника, сколиозы, кифозы, пролапс митрального клапана, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь), а также признаки синдрома раздраженного кишечника, дискинезию желчевыводящих путей с признаками холестероза желчного пузыря.

При нарушении гипооксалатной диеты у пациентов при световой микроскопии выявляли в кале большое количество кристаллов оксалата кальция, что обусловлено связыванием пищевого кальция с щавелевой кислотой.

Из обследования были исключены пациенты с мочекаменной болезнью; хроническим пиелонефритом; гломерулопатиями и нефропатиями иного генеза; тиреотоксикозом; аномалией развития почек; иммуновоспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифическим язвенным колитом); перенесенными операциями на кишечнике; больные, принимающие нефротоксичные лекарственные препараты, витамин D и кальциевые витаминные комплексы.

По стандартным методикам определяли в сыворотке крови уровень 25 гидроксивитамина D [25(OH)D₃], паратиреоидный гормон (ПТГ), общий кальций, фосфор,

активность общей щелочной фосфатазы, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault.

Полученные лабораторные данные обрабатывали с применением методов вариационной и корреляционной статистики с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistika 6.0. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента – Фишера, с помощью критерия определяли наличие или отсутствие связи. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, у пациентов с оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП (1 и 2 ст.) снижения концентрации 25 гидроксивитамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] не отмечается. Выявляется снижение уровня кальция, повышение уровня паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы, по сравнению с контролем.

Таблица 1

Уровень витамина D, паратгормона, показателей фосфорно-кальциевого обмена у молодых больных с оксалатной нефропатией с 1–2 стадией ХБП

Показатели	Группы обследуемых ($M \pm m$)		Критерий достоверности p
	Больные с оксалатной нефропатией (n=102)	Группа здоровых (n=18)	
СКФ (мл/мин /1,73 м ²)	108,24±0,95	124,32± 0,93	p<0,001
Паратгормон (нг/мл)	61,52 ± 0,79	35,55±1,09	p<0,001
Общий кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,250 ± 0,006	2,430 ± 0,010	p< 0,001
Экскреция кальция (ммоль/сут.)	3,18 ± 0,28	3,29 ± 0,91	p> 0,05
25(OH) D ₃ (нг/мл)	38,37 ± 0,34	40,29 ± 0,85	p> 0,05
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,194 ± 0,008	1,164 ± 0,024	p>0,05
Общая щелочная фосфатаза (Ед/л)	162,74 ± 3,65	110,00 ± 4,73	p< 0,001

В руководствах по ведению пациентов с хроническим заболеванием почек, в том числе и за 2012 г. [9], указывается, что болезнь кости начинается с 3-й стадии ХБП, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) падает ниже 60 мл/мин/ 1,73 м² и прогрессирует по мере дальнейшего снижения СКФ. Паратгормон в крови начинает повышаться при снижении СКФ менее 60 мл/мин и стимулирует развитие гиперкальциемии. При таком же уровне СКФ снижается концентрация витамина D.

На начальных стадиях ХБП снижение СКФ (<60 мл/мин) и секреторной функции канальцев приводит к совокупному уменьшению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором увеличения продукции паратиреоидного гормона, который компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов, одновременно стимулируя выход кальция из костей и увеличение синтеза витамина D [5].

Однако гиперкальциемии не наступает, чему способствует контроль со стороны тиреокальцитонина, который одновременно увеличивает выведение фосфора. Таким образом, при СКФ 45-60 мл/мин уровень фосфора и кальция в сыворотке крови, как правило, остается нормальным, тогда как паратгормона – постепенно повышается; кости теряют кальций, что характеризует начало развития почечной остеодистрофии [6]. Гипокальциемия при ХБП обычно встречается только с 3-й стадии, при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Ее причинами являются снижение уровня кальцитриола [1,25(OH)D₃], приводящее к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и его резорбции из костей; снижение экспрессии кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез на поздних стадиях ХБП; резистентность костной ткани к кальциемическому действию паратгормона [10].

Однако у взрослых больных оксалатной нефропатией уже на 1-й стадии ХБП отмечается гипокальциемия при нормальной суточной экскреции кальция и повышение содержания паратгормона, что не типично для дебюта ренальной остеодистрофии [9].

Повышенный уровень ПТГ оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, повышая синтез остеокальцина, что стимулирует увеличение активности общей щелочной фосфатазы.

У обследуемых больных оксалатной нефропатией наблюдали достоверное снижение уровня общего кальция в сыворотке крови, по сравнению с группой здоровых лиц, что подтверждает ранее проведенные исследования [2,4]. Как известно, в ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция повышается уровень ПТГ, активирующего остеокласты, усиливаются процессы резорбции, что приводит к поступлению кальция и фосфора в кровь. Эта закономерность характерна для развития почечной остеодистрофии [1,8].

Однако в нашем исследовании повышение уровня ПТГ не приводило к повышению общего кальция в сыворотке крови, что может быть обусловлено нарушением кишечной абсорбции кальция и связывания его с щавелевой кислотой в кишечнике, т.к. суточная экскреция кальция не отличалась от показателей контрольной группы. Снижения концентрации 25 гидроксивитамина D [25(OH)D₃] у больных не отмечено. Поэтому, вероятно, нормальная концентрация 25 гидроксивитамина D у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП указывает на резистентность к витамину D. Таким образом, гипокальциемия не может быть объяснена недостаточной функцией паращитовидных желез, т.к. уровень ПТГ в крови у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП повышен.

Заключение

У молодых пациентов оксалатной нефропатией с 1–2 стадией ХБП наблюдается гипокальциемия при нормальной суточной экскреции кальция, незначительное увеличение паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы. Выявленные нарушения могут приводить к развитию остеопении. Уровень 25 гидроксивитамина D [25(OH)D₃] и фосфора в сыворотке крови статистически не отличается от показателей группы здоровых лиц. Ранняя диагностика и коррекция выявленных нарушений является важным фактором профилактики развития остеопении.

Список литературы

1. Волков М. М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1–5 стадий // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 49-51.
2. Воронина, Н. В. Оксалатно-кальциевая нефропатия у взрослых / Н. В. Воронина // Терапевт. арх. – 2007. – № 6. – С. 82–85.
3. Детская нефрология: рук. для врачей / под ред. М. С. Игнатовой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2011. – 696 с.
4. Дисметаболические нефропатии у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Л. П. Гаврюшова [и др.] // Consiliummedicum. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 29-41.
5. Иванов Д. Д. Лекции по нефрологии. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 193 с.
6. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек 3–5 стадий // Клин. нефрология. – 2012. – № 1. – С 58-68.

7. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2011. – № 1. – С. 33-51.
8. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure/ Rix M., Andreassen H., Eskildsen P., Langdahl Bet al. // KidneyInt. – 1999. – № 56. – P. 1084–1093.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international. Suppl. – 2013. – № 3. – P. 1–150.
10. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // Kid. Int. – 2007. – № 71. – P. 31-38.

Рецензенты:

Добрых В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск.

Давидович И.М., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск.