

4. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов. – 5-е изд. – М.: Видар, 2008. – С. 574–588.
5. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек // Нефрология и диализ. – 2006. – № 1. – С. 26–35.
6. Bottinger E.F., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 2600–2610.
7. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease // Kidney Int. – 1983. – № 23. – P. 647–655.
8. Chand A.Q., Kaskel F.J. Pediatrics: timely diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 // Nat. Rev. of Nephrology. – 2009. – Vol. 5, № 12. – P. 670–671.
9. Hoppe B., Leumann E., Von Unruh G., et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria // Frontiers in Bioscience. – 2003. – Vol. 8. – P. 437–443.
10. Just A., Arendshorst W.J. Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – V. 285. – № 3. – P. 619–631.
11. Larsson L., Tiselius H.G. Hyperoxaluria // Miner. Electrol. Metab. – 1987. – Vol. 13. – № 4. – P. 242–250.
12. Lieske J.C., Toback F.G., Deganello S. Face-selective adhesion of calcium oxalate dihydrate crystals to renal epithelial cells // Calcif. Tissue Int. – 1996. – Vol. 58. – P. 195–200.
13. Obasb R., Kitamura H., Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 47–56.
14. Umekawa T., Chegini N., Khan S.R. Oxalate ions and calcium oxalate crystals stimulate MCP-1 expression by renal epithelial cells // Kidney Intern. – 2002. – Vol. 61. – P. 105–112.
15. Vervaet B.A., D'Haese P.C., de Broe M.E. et al. Crystalluric and tubular epithelial parameters during the onset of intratubular nephrocalcinosis: illustration of the «fixed particle» theory in vivo // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 3659–3668.
16. Weissner J.R., Hasegawa A.T., Huang L.Y., et al. Oxalate-induced exposure of phosphatidylserine on the surface of renal epithelial cells in culture // J. of Amer. Soc. Nephrology. – 1999. – № 10. – P. 441–445.

Координаты для связи с авторами: Воронина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: mdvoronina@yandex.ru; Кондратьева Ольга Дмитриевна – заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Клинико-диагностического центра, главный специалист по ультразвуковой диагностике г. Хабаровска, ассистент кафедры терапии и профилактической медицины ДВГМУ, руководитель курса обучения врачей по специальности «Ультразвуковая диагностика», тел. +7-924-205-03-92, e-mail: olkondratyeva@yandex.ru.



УДК 616.61-002:612.015.31:616-07].001.895

Н. В. Воронина, Т. Б. Агиевич

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С 1-Й И 2-Й СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mai.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведено исследование 102 пациентов с оксалатной нефропатией с 1-й и 2-й стадией хронической болезни почек (ХБП) в возрасте от 18 до 40 лет. Выявлены особенности метаболизма костной ткани, не типичные для дебюта ренальной остеодистрофии. У больных оксалатной нефропатией с 1-2-й стадией ХБП наблюдается повышение активности маркеров метаболизма костной ткани на фоне гипокальциемии. Выявлено статистически значимое увеличение в крови С-телопептида коллагена 1-го типа (β -Cross Laps), остеокальцина, паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше 60 мл/мин./1,73 м². На основании полученных результатов сделан вывод, что у пациентов с оксалатной нефропатией изменения метаболизма костной ткани начинаются уже на 1-й и 2-й стадиях ХБП.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, клубочковая фильтрация, костный метаболизм.

EVALUATION OF BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OXALATE NEPHROPATHY HAVING FIRST OR SECOND STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Far Eastern State medical University, Khabarovsk

Summary

102 patients aged 18-40 years with oxalate nephropathy having 1 or 2 stage of chronic kidney disease were enrolled in this study. The non-typical features of bone metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) were revealed.

The increased activity of bone metabolism markers in patients with hypocalcaemia and oxalate nephropathy and 1 or 2 stage of chronic kidney disease was revealed. Statistically significant increased levels of collagen type I and II C-telopeptide (β -CrossLaps), osteocalcin, parathyroid hormone and total serum alkaline phosphates were revealed when glomerular filtration rate was above 60 ml/min/1,73 m². Based on these results we concluded that in patients with oxalate nephropathy metabolic bone disorders begin during 1 and 2 stage of CKD.

Key words: oxalate nephropathy, glomerular filtration, bone metabolism.

Согласно современным представлениям, процессы вызывающие нарушение минерального обмена и болезни кости, начинаются с 3-й стадии хронических заболеваний почек (ХБП) и продолжаются на всем протяжении прогрессирующей потери почечной функции. Повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови ассоциируется с поражением костно-суставной системы (боли в костях, деформация скелета, развитие миалгий и миопатий, разрывы сухожилий), кальцификацией мягких тканей и сосудов, увеличением смертности и заболеваемости [7].

Оксалатная нефропатия (ОН), рассматривается как прогрессирующий хронический тубулоинтерстициальный нефрит с гипероксалурией, характеризуется нарушением кальций-фосфорного обмена, повышением уровня паратиреоидного гормона [3, 4].

При заболеваниях почек на начальных стадиях ХБП, когда концентрация кальция и фосфора не выходят за пределы нормальных значений, может повышаться уровень паратгормона (ПТГ), что характеризует развитие почечной остеодинтрофии [1, 6]. Гипокальциемия при ХБП обычно встречается только с 3-й стадией, при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. [2, 10, 12]. Ее причинами являются снижение уровня кальцитриола [1,25 (ОН) D₃], приводящее к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и его резорбции из костей; снижение экспрессии кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез на поздних стадиях, резистентность костной ткани к кальциемическому действию паратгормона [10, 12].

Однако у взрослых больных оксалатной нефропатией уже на 1-й стадии ХБП отмечается гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение почечного клиренса фосфора и повышение содержания паратгормона [3, 4], что не типично для дебюта ренальной остеодинтрофии.

Возникает необходимость углубленного изучения особенностей метаболизма костной ткани у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП (1-2-я ст.) и систематизация этих изменений с использованием современных биохимических методов исследования с целью оптимизации ведения больных согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (2010), что определяет актуальность исследования.

Целью исследования явилось выявление особенностей биохимических маркеров метаболизма костной ткани у молодых больных с оксалатной нефропатией с 1–2-й стадией ХБП в сопоставлении с показателями кальций-фосфорного обмена.

Материал и методы

В исследование были включены 102 пациента с оксалатной нефропатией (с вторичной гипероксалурией) в возрасте 18-40 лет со скоростью клубочковой фильтрацией выше 60 мл/мин. (1-2-я ст. ХБП) с давностью заболевания от 10 до 15 лет. Доля пациентов 1 стадией ХБП составила – 79,4% (81 человек), со 2-й стадией – 20,6% (21 человек). Контрольная группа составила 18 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Все пациенты имели разнообразные варианты диспластического развития скелета (диспластическое развитие позвоночника, сколиозы, кифозы) и жаловались на боли в спине.

Из обследования были исключены пациенты с мочекаменной болезнью; другими интерстициальными и обструктивными нефропатиями; хроническим пиелонефритом; гломерулонефритом; заболеваниями кишечника; пациенты, принимающие нефротоксичные лекарственные препараты, витамин Д и кальциевые витаминные комплексы.

Методом электрохеомолуминисцентного иммунологического анализа на аппарате «ElecSys-2010» наборами фирмы Nordic Bioscience diagnostics (Дания) исследовали в сыворотке крови уровень остеокальцина: витамин К-зависимого неколлагенового белка, отражающего активность формирования костной ткани; терминального С-пептида, коллагена 1-го типа (CrossLaps), отражающего процессы резорбции костной ткани. Определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), 25 гидроксивитамина D [25 (ОН) D₃]. По стандартным методикам исследовали в сыворотке крови общий кальций, фосфор, активность общей щелочной фосфатазы, креатинина 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 7.0. 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

Статистическая обработка данных лабораторных исследований, представлена в таблицах 1 и 2. У всех больных оксалатной нефропатией отмечено статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение в сыворотке крови С-телопептида коллагена 1-го типа (β -CrossLaps), остеокальцина, паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы. При этом наблюдалось достоверное снижение общего кальция в сыворотке крови. Уровень 25 гидроксивитамина D [25 (ОН) D₃] и уровень фосфора в сыворотке крови статистически не отличались от показателей группы здоровых лиц. Скорость клубочковой фильтрации у больных на 1-й стадии ХБП составляла 111,38±11,31 мл/мин./1,73 м³, на 2-й стадии ХБП – 85,54±4,01 мл/мин./1,73 м³ и достоверно отличалась от контроля 124,32±4,12 мл/мин./1,73 м³.

Таблица 1

Характеристика показателей метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена у больных с оксалатной нефропатией

Показатели	Группы обследованных (M±m)		Критерий достоверности (p)
	пациенты с оксалатной нефропатией ¹ (n=102)	группа здоровых (n=18)	
СКФ (мл/мин./1,73 м ²)	108,24±0,95	124,32±0,93	p<0,001
β -CrossLaps в сыворотке крови (нг/мл)	0,74±0,007	0,34±0,009	p<0,001
Остеокальцин (нг/мл)	39,10±0,69	26,52±0,78	p<0,001
Паратгормон (нг/мл)	61,52±0,79	35,55±1,09	p<0,001
25 (ОН) D ₃ (нг/мл)	38,37±0,34	40,29±0,85	p>0,05
Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,25±0,006	2,43±0,010	p<0,001
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,19±0,008	1,16±0,024	p>0,05
Общая щелочная фосфатаза в сыворотке крови (Ед/л)	162,74±3,65	110,0±4,73	p<0,001

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с оксалатной нефропатией уже на ранних стадиях ХБП (1–2-я ст.) выявляются изменения маркеров метаболизма костной ткани. Достоверное увеличение в сыворотке крови продукта деградации коллагена С-телопептида коллагена 1-го типа (β -Cross Laps) отражает повышение активности процессов резорбции костной ткани. У пациентов отмечали также повышенные уровни ПТГ. На первой стадии ХБП уровень ПТГ составлял 60,31±9,19 нг/мл, на второй – 66,61±6,76 нг/мл, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы 35,55±4,61 нг/мл (p<0,001).

Повышенный уровень ПТГ оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и может снижать его уровень в костной ткани и крови. Однако в нашем исследовании у больных отмечен достоверно повышенный уровень остеокальцина в крови, маркера костеобразования, что отражает повышенную метаболическую активность остеобластов костной ткани. Повышение уровня остеокальцина коррелирует с повышением активности общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которая отражает процессы образования кости.

Таблица 2

Характеристика показателей метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена у больных с оксалатной нефропатией в зависимости от стадии ХБП

Показатели	Группы обследованных (M±m)			Критерий достоверности (p)
	больные с оксалатной нефропатией (n=102)		группа здоровых (n ₃ =18)	
	1-я ст. ХБП (n ₁ =81)	2-я ст. ХБП (n ₂ =21)		
СКФ (мл/мин./1,73 м ²)	111,38±0,88	85,54±0,61	124,32±0,93	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p<0,001
β -CrossLaps в сыворотке крови (нг/мл)	0,71±0,008	0,82±0,010	0,34±0,009	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p<0,001
Остеокальцин (нг/мл)	38,54±0,79	41,0±0,78	26,52±0,78	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p>0,05
Паратгормон (нг/мл)	60,31±0,92	66,61±1,22	35,55±1,09	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p<0,001
25 (ОН) D ₃ (нг/мл)	38,29±0,38	38,96±1,01	40,28±0,85	n ₁ -n ₃ , p>0,05 n ₂ -n ₃ , p>0,05 n ₁ -n ₂ , p>0,05
Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,27±0,007	2,18±0,018	2,43±0,010	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p<0,001
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,19±0,010	1,18±0,027	1,16±0,024	n ₁ -n ₃ , p>0,05 n ₂ -n ₃ , p>0,05 n ₁ -n ₂ , p>0,05
Общая щелочная фосфатаза в сыворотке крови (Ед/л)	161,15±2,39	173,81±5,38	110,0±4,73	n ₁ -n ₃ , p<0,001 n ₂ -n ₃ , p<0,001 n ₁ -n ₂ , p>0,05

Примечание. n₁-n₃ – статистическая достоверность между группой больных с оксалатной нефропатией с 1-й ст. ХБП и контролем; n₂-n₃ – статистическая достоверность между группой больных со 2-й ст. ХБП и контролем; n₁-n₂ – статистическая достоверность между группой больных с 1–2-й ст. ХБП.

У обследуемых больных оксалатной нефропатией наблюдали достоверное снижение общего кальция в сыворотке крови, по сравнению с группой здоровых лиц, что подтверждает ранее проведенные исследования [3]. Как известно, в ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция, повышается уровень ПТГ, активирующего остеобласты, усиливаются процессы резорбции, что приводит к поступлению кальция и фосфора в кровь. Эта закономерность характерна для развития почечной остео дистрофии [7, 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 оксалатами в кишечнике. Снижения концентрации 25 гидроксивитамина D [25 (ОН) 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 и обратно коррелирует с концентрациями сывороточного кальция.

Продукцию ПТГ стимулирует не только гипокальциемия, но и сниженный уровень магния плазмы. По результатам ранее проведенных исследований, у больных с оксалатной нефропатией выявлен дефицит магния [5], что также может способствовать повышению уровня ПТГ.

Несмотря на наличие адекватной функционирующей почечной массы у больных с умеренным снижением функции почек (стадия 2), продукция 25 (ОН) D₃ не увеличивается адекватно потребностям в витамине D органов-мишеней. Полагают, что число рецепторов витамина D уменьшается параллельно прогрессирующему снижению функции почек, что приводит к резистентности ответа на витамин D [10].

Выводы

У больных оксалатной нефропатией с 1–2-й стадией ХБП наблюдается повышение активности маркеров

метаболизма костной ткани на фоне гипокальциемии. Отмечено увеличение С-телопептида коллагена 1-го типа (β -Cross Laps), остеокальцина, паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы.

Уровень 25 гидроксивитамина D [25 (ОН) D₃] и фосфора в сыворотке крови статистически не отличаются от показателей группы здоровых лиц. Нормальная концентрация 25 гидроксивитамина D у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП указывает на возможную резистентность к витамину D.

Сопоставление маркеров метаболизма костной ткани и показателей фосфорно-кальциевого обмена и указывают на наличие высокообменного заболевания скелета у пациентов оксалатной нефропатией с 1–2-й стадией ХБП в возрасте от 18 до 40 лет.

Литература

1. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 8–15.

2. Волков М.М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий // Нефрология. – 2009. – С. 49–51.

3. Воронина Н.В., Обухова Г.Г. Патология обмена кальция у больных оксалатной нефропатией // Дальневосточный медицинский журнал. – 1997. – Прил. № 1. – С. 94–98.

4. Воронина Н.В. Оксалатно-кальциевая нефропатия у взрослых // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 82–85.

5. Гарбузова О.Г. Содержание магния в эритроцитах и его почечная экскреция у больных оксалатной нефропатией: автореф. канд. мед. наук. Хабаровск. – 2002. – 95 с.

6. Ермоленко В.М., Михайлова Н.А., Батердене С. Физиология и патофизиология транспорта фосфата // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 12–20.

7. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // Российское диализное общество. – 2010.

8. Brown A.J., Ritter C.S., Finch J.L. et al. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate // Kidney Int. – 1999. – № 55 (4). – P. 1284–1292.

9. Lieske J.C., Norris R., Swift H., et al. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells // Kidney Intern. – 1997. – Vol. 52. – P. 1291–1301.

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.

11. Hoppe B., Leumann E., G. von Unruh, et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria // Frontiers in Bioscience. – 2003. – Vol. 8. – P. 437–443.

12. Hsu C.Y., Chertow G.M. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – № 17 (8). – P. 1419–1425.

Координаты для связи с авторами: Воронина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДВГМУ, тел. +7–924–403–00–32, e-mail: mdvoronina@yandex.ru; Агиевич Татьяна Борисовна – ассистент кафедры терапии и профилактической медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДВГМУ, заочный аспирант кафедры, тел. +7–924–412–05–07, e-mail: agiewich@mail.ru.

