

УДК 616-036.12:61

*С.О. Мазуренко*ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА И ВИТАМИНА D<sub>3</sub> У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Нарушения костного ремоделирования у больных с терминальной стадией хронической болезни почек характеризуются появлением двух основных вариантов метаболических остеопатий: с высоким костным обменом (гиперпаратиреодная болезнь костей, или фиб-розно-кистозный остейт) и с низким костным обменом (адинамическая болезнь и остеомалация) [1]. Наиболее точным методом оценки костного метаболизма и диагностики почечных остеоцистозов остается биопсия костной ткани с двойной тетрациклиновой меткой. Данная методика, позволяющая оценивать только губчатую костную ткань, применяется в единичных центрах мира в связи с высокой ценой, инвазивностью и необходимостью наличия специализированного оборудования для обработки полученных образцов костной ткани, трудностью выполнения повторных исследований. В связи с этим значительное внимание в последние годы уделяется изучению неинвазивных методов оценки костного метаболизма, включая так называемые биохимические маркеры костного обмена, которые могут быть разделены на две большие группы [2]. В первую группу входят биохимические и гормональные показатели, позволяющие определить патогенетические механизмы остеопатии, к которым относят паратиреоидный гормон, витамин D и его метаболиты, половые гормоны, факторы роста, концентрацию кальция, фосфора крови и пр. Другую группу биохимических показателей составляют маркеры, отражающие состояние костного обмена. В эту группу включают:

- 1) маркеры, отражающие активность остеобластов (например щелочная фосфатаза и ее костный изомер, остеокальцин);
- 2) маркеры, отражающие процессы остеокластной резорбции кости (С-телопептиды: в- и а-кросслапы, тартрат-резистентная кислая фосфатаза и др.).

Изучение маркеров костного обмена уже нашло широкое применение в диагностике и оценке эффективности лечения не только первичного, но и вторичного остеопороза, а также метаболических остеопатий при хронической болезни почек [3].

В настоящем исследовании была поставлена задача изучения влияния активности паращитовидных желез, концентрации 25(ОН) D<sub>3</sub> на биохимические показатели, отражающие костный метаболизм, а также на показатели минеральной плотности (МПК) костей у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную терапию программных гемодиализом.

**Методы исследования.** Обследовано 195 пациентов (93 мужчины и 102 женщины) в возрасте от 9 до 72 лет (средний возраст 43,9 ± 12,9) с терминальной стадией хронической

© С.О. Мазуренко, 2007

болезни почек, получающих лечение программным гемодиализом от 0 до 12 лет (в среднем  $6,1 \pm 3,65$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика изученных пациентов	
Показатель	Значение
Количество пациентов	195
Возраст, лет	$43,9 \pm 12,9$
Длительность гемодиализа, лет	$6,1 \pm 3,65$
Общий кальций плазмы, ммоль/л	$2,51 \pm 0,18$
Фосфор плазмы, ммоль/л	$1,86 \pm 0,045$
иПТГ, пг/мл	$714,3 \pm 681,8$
ОЩФ, МЕ/л	$408,4 \pm 387,5$
Костный изомер ЩФ, IU/L	$105,6 \pm 64,6$
Остеокальцин, нг/мл	$162,1 \pm 99,2$
в-кросслапы	$2,85 \pm 1,42$
25(OH) D <sub>3</sub> , нмоль/л	$66,9 \pm 35,8$

Всем больным проводился бикарбонатный диализ 3 раза в неделю в различных диализных центрах Санкт-Петербурга. У всех пациентов определяли уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) методом ИФА (референтные значения иПТГ 15-65 пг/мл). Активность щелочной фосфатазы сыворотки исследовали колориметрическим методом, костный изомер щелочной фосфатазы оценивали методом электрофореза на агарозном геле, остеокальцин радиоиммунным методом оценивали у 55 пациентов, в-кросслапы определяли иммунологическим методом у 52 пациентов, 25(OH) D<sub>3</sub> - у 54 пациентов. Забор крови для исследования перечисленных показателей осуществлялся перед началом сеанса гемодиализа. Также у всех пациентов оценивали показатели минеральной плотности костей методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в трех отделах скелета:

- поясничный отдел позвоночника (L1-L4);
- проксимальный отдел бедренной кости;
- дистальный отдел предплечья.

Индивидуальные результаты определения МПК оценивали по критерию T (величина среднеквадратичного отклонения МПК пациента от среднестатистического показателя МПК для взрослых лиц того же пола в возрасте 30 лет). Данные денситометрии классифицировали по критерию T в соответствии с рекомендациями ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2

Классификация результатов денситометрической оценки МПК

Диагностическая категория	Критерий T
Норма	$T > -1,0$
Остеопения	$-1,0 < T < -2,5$
Остеопороз	$T < -2,5$
Тяжелый остеопороз	$T < -2,5$ с характерный для остеопороза переломом в анамнезе

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica v. 6.0 с использованием корреляционного, многофакторного регрессионного анализа. Межгрупповые различия оценивали с использованием  $\chi^2$ -критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** В исследованной группе показатели интактного паратиреоидного гормона у большинства пациентов были повышены и в среднем составили  $714,3 \pm 681,8$  пг/мл, с разбросом данных от 5,7 до 2500 пг/мл, при нормальных значениях от 15,0 до 65,0 нг/мл.

Средние значения биохимических маркеров костного обмена также существенно превышали нормальные значения. Так, показатели ОЩФ варьировали от 54 до 2393 ммоль/л (в среднем  $408,4 \pm 387,5$  ммоль/л) при норме до 250 ммоль/л, КЩФ - от 4,0 до 365,0 МЕ/л (в среднем  $105,6 \pm 64,6$  МЕ/л), остеокальцина - от 3,6 до 300 нг/мл (в среднем  $162,1 \pm 99,2$  нг/мл) при норме от 11,0 - до 32,0 нг/мл. Маркер остеокластной активности - В-кросслап варьировал от 0,23 до 6,0 нг/мл (в среднем  $2,85 \pm 1,42$  нг/мл) при норме от 0,16 до 0,44 нг/мл. Средние значения метаболита витамина D - 25(OH)D<sub>3</sub> не выходили за пределы лабораторных референтных данных (35-150 нмоль/л) и составили  $71,6 \pm 34,5$  нмоль/л, с разбросом данных от 12,8 до 138 нмоль/л (см. табл. 1). При этом статистически достоверной разницы между мужчинами и женщинами указанные показатели не продемонстрировали ( $p > 0,05$ ).

Результаты денситометрического обследования пациентов представлены в табл. 3. Самые низкие показатели минеральной плотности отмечены в костях проксимального отдела предплечья, в которых остеопороз был выявлен у 39,2 % больных. В поясничном отделе позвоночника остеопороз установлен у 23 %, в проксимальном отделе бедра - у 14,9 %.

Таблица 3

Результаты денситометрического обследования пациентов

Отдел скелета и денситометрические показатели	Значение
МПК предплечья, г/см <sup>2</sup>	$0,487 \pm 0,105$
T предплечья	$-2,31 \pm 1,87$
Z предплечья	$-1,73 \pm 1,89$
МПК L1-L4, г/см <sup>2</sup>	$0,887 \pm 0,180$
T L1-L4	$-1,61 \pm 1,64$
Z L1-L4	$-1,11 \pm 1,65$
МПК бедренной кости, г/см <sup>2</sup>	$0,776 \pm 0,258$
T бедренной кости	$-1,37 \pm 1,20$
Z бедренной кости	$-0,97 \pm 1,24$

Абсолютные значения показателей минеральной плотности кости у мужчин были статистически достоверно выше, чем у женщин. Однако по диагностическим критериям Z, отражающим дефицит минеральной плотности, в сравнении с возрастной нормой существенной разницы между мужчинами и женщинами не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Для оценки зависимости показателей костного обмена от уровня иПТГ и друг от друга был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты изучения корреляции иПТГ и биохимических показателей костного обмена

Лабораторные показатели	иПТГ	
	r	P
Общая щелочная фосфатаза	+0,67	<0,001
Костный изомер щелочной фосфатазы	+0,81	<0,001
Остеокальцин	+0,56	<0,01
в-кросслапы	+0,47	=0,01
25(OH) D <sub>3</sub>	+0,14	>0,05

Наиболее статистически значимо с интактным паратиреоидным гормоном коррелировал костный изомер щелочной фосфатазы ( $r = +0,81$ ) и общая щелочная фосфатаза ( $r = +0,67$ ), далее следовали остеокальцин плазмы ( $r = +0,56$ ) и в-кросслапы ( $r = +0,47$ ). 25(OH) D<sub>3</sub> не продемонстрировал статистически достоверной зависимости от иПТГ ( $p > 0,05$ ).

Результаты оценки влияния иПТГ и биохимических маркеров костного обмена на показатели минеральной плотности кости представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа показателей минеральной плотности кости и биохимических маркеров костного обмена

Показатель	BMD предплечье	T предплечье	BMD L1- L4	T L1-L4	BMD бедро	T бедро
иПТТ	$r=-0,41$ $P<0,001$	$r=-0,42$ $P<0,001$	$r=-0,27$ $p<0,001$	$r=-0,27$ $P<0,001$	$r=-0,24$ $p<0,001$	$r=-0,23$ $P<0,001$
Общая ЩФ	$r=-0,43$ $P<0,001$	$r=-0,45$ $P<0,001$	$r=-0,26$ $p<0,001$	$r=-0,27$ $P<0,001$	$r=-0,34$ $p<0,001$	$r=-0,35$ $P<0,001$
Костная ЩФ	$r=-0,48$ $P<0,01$	$r=-0,49$ $P<0,01$	$r=-0,27$ $P<0,05$	$r=-0,30$ $P<0,05$	$r=-0,36$ $P<0,01$	$r=-0,37$ $P<0,01$
Остеокальцин	$r=-0,45$ $P<0,01$	$r=-0,47$ $P<0,001$	$r=-0,28$ $P<0,05$	$r=-0,33$ $P<0,05$	$r=-0,29$ $P<0,01$	$r=-0,32$ $P<0,01$
в-кросслапы	$r=-0,48$ $P<0,001$	$r=-0,49$ $P<0,001$	$r=-0,32$ $P<0,05$	$r=-0,38$ $P<0,05$	$r=-0,39$ $P<0,05$	$r=-0,37$ $P<0,05$
25(ОН) D <sub>3</sub>	$r=-0,25$ $P>0,05$	$r=-0,24$ $P>0,05$	$r=-0,12$ $P>0,05$	$r=-0,11$ $P>0,05$	$r=-0,12$ $P>0,05$	$r=-0,22$ $P>0,05$

Все рассматриваемые биохимические показатели продемонстрировали отрицательное влияние на показатели минеральной плотности кости. При этом статистически наиболее значимое влияние маркеры костного обмена и паратиреоидный гормон оказывали на показатели минеральной плотности костей предплечья. Отрицательное влияние концентрации 25(ОН) D<sub>3</sub> в выбранной популяции оказалось статистически недостоверным ( $p>0,05$ ).

Но при анализе отдельных клинических случаев у 2 пациентов с уровнем 25(OH) D<sub>3</sub> в сыворотке ниже 25 нмоль/л были выявлены рентгенологические признаки деформации скелета, которые можно объяснить тяжелым остеопорозом и остеомаляцией (рис. 1 и 2).

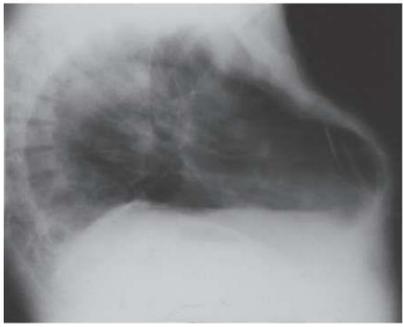


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки в боковой проекции.

Пациент К. 52 лет с ХБП, лечение гемодиализом 3 года. Изменение осанки и уменьшение роста на 15 см. 25(OH)D<sub>3</sub> в крови 12,8 нмоль/л, иПТГ=279 пг/мл. Критерий Т позвонков L1-L4 = -5,12.



Рис. 2. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника

в боковой проекции. Пациентка О. 47 лет с ХБП, лечение гемодиализом 4 года. Уменьшение роста на 8 см. 25(OH)D<sub>3</sub> в крови 18,4 нмоль/л, иПТГ = 1870 пг/мл. Критерий Т позвонков L1-L4 = - 4,9.

**Обсуждение.** Основным регулятором костного обмена является паратиреоидный гормон. Нарушение функции паращитовидных желез (гипер- или гипопаратиреоз) лежит в основе патогенеза метаболических заболеваний костей у большинства больных с хронической болезнью почек [4] и с высокой степенью вероятности позволяет предсказывать вариант метаболической остеопатии [5]. Учитывая формирующуюся резистентность костной ткани при уремии к паратиреоидному гормону, можно сказать, что повышенная концентрация иПТГ не всегда свидетельствует о повышенном костном обмене. Прогностическая точность показателей иПТГ может быть повышена одновременной оценкой маркеров костного обмена.

Концентрация общей щелочной фосфатазы, используемой обычно на практике для этих целей, несмотря на низкую специфичность, статистически достоверно коррелировала с показателями иПТГ, минеральной плотностью костной ткани. В ситуациях,

когда увеличение общей щелочной фосфатазы может быть обусловлено другими заболеваниями (патология печени и синдром холестаза), необходимо использовать более специфичные, но и дорогие маркеры костного метаболизма (костный изомер щелочной фосфатазы или остеокальцин, в-кросслапы). Во избежание ошибок важно акцентировать внимание на необходимости одновременной оценки иПТГ и маркеров костного обмена, так как возрастание концентрации последних может временно наблюдаться и при низкообменных остеопатиях, в результате «костных катастроф» (переломов или асептического некроза и др.).

Чрезвычайно важным представляется значение витамина D и его метаболитов в патогенезе метаболического поражения костей [6]. Витамин D в организме представлен несколькими метаболитами, основными из которых являются 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> или собственно D-гормон (кальцитриол) и 25(OH)D<sub>3</sub>. Синтез кальцитриола завершается в почке и при уремии резко нарушен [7, 8]. Концентрация в крови 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> при уремии определяется дозой кацитриола или его фармакологического предшественника альфакальцидола, получаемых в качестве лечебных средств. 25(OH)D<sub>3</sub> образуется в печени в результате гидроксирования холекальферола (витамина D<sub>3</sub>) и в норме является основным резервным субстратом, из которого синтезируются активные метаболиты. 25(OH)D<sub>3</sub> считается лучшим индикатором статуса витамина D в общей популяции [9]. Значение 25(OH)D<sub>3</sub> при уремии мало изучено. По своей активности 25(OH)D<sub>3</sub> уступает кальцитриолу в 100 раз [6]. Его превращение в 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> при уремии нарушено из-за дефицита почечной 1-альфа-гидроксилазы.

Между тем ряд исследователей считают, что низкая концентрация 25(OH)D<sub>3</sub> при почечной недостаточности увеличивает риск прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза и создает условия для развития остеопении [6, 10]. Эпидемиологическое исследование лиц старше 54 лет выявило достоверную и отрицательную статистическую зависимость концентрации паратиреоидного гормона от концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови. При этом не было обнаружено корреляции между концентрациями 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и иПТГ. Также отмечено, что у лиц с нормальной функцией почек концентрация иПТГ оставалась в нормальных пределах даже при относительно низкой концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови, в то время как у лиц со сниженной клубочковой фильтрацией нормальные показатели иПТГ отмечались только в тех случаях, когда концентрация 25(OH)D<sub>3</sub> превышала 75 нмоль/л (30 нг/мл).

Анализируя результаты исследования лиц пожилого возраста [11], авторы предложили классификацию концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови, разделив их на три степени:

1. Гиповитаминоз витамина D: 25(OH)D<sub>3</sub> от 50 до 100 нмоль/л.
2. Недостаточность витамина D: 25(OH)D<sub>3</sub> от 25 до 50 нмоль/л.
3. Дефицит витамина D: 25(OH)D<sub>3</sub> от ниже 25 нмоль/л.

Однако в эти исследования были включены лица с нормальной или умеренно сниженной функцией почек. Чувствительность рецепторов витамина D паратиреоидных желез при нормальной или умеренно сниженной функции почек обычно сохранена.

В нашем исследовании рассматривались пациенты с терминальной ХБП, у которых средняя концентрация иПТГ в крови составляла 714,3 ± 681,8 пг/мл. На стадии уремии формируется резистентность рецепторов паратиреоидных желез к метаболитам витамина D, что может объяснять отсутствие корреляции концентраций иПТГ и 25(OH)D<sub>3</sub>. При этом у большинства исследованных пациентов был выявлен гиповитаминоз витамина D (средние значения 25(OH)D<sub>3</sub> = 66,9 ± 35,8 нмоль/л). У двух пациентов с уровнем витамина D ниже 25 нмоль/л был установлен тяжелый остеопороз и отмечены рентгенологические признаки остеопении (см. рис. 1 и 2).

Полученные нами данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований и свидетельствуют о том, что хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается существенной активацией костного ремоделирования, а также повышением уровня маркеров резорбции и формирования кости. Первопричиной повышения костного ремоделирования при ХБП является вторичный гиперпаратиреоз и его прогрессирование, что доказывается корреляционным анализом, показавшим зависимость маркеров костного формирования и резорбции кости от уровня иПТГ.

На основании выполненного исследования мы пришли к выводу, что у большинства пациентов с ХБП, получающих гемодиализ, изменение активности паратиреоидных желез, оцененное по концентрации иПТГ, находит свое отражение в изменении концентрации маркеров костного обмена, из которых наиболее чувствительным представляется костный изомер щелочной фосфатазы. Общая щелочная фосфатаза, несмотря на низкую специфичность, может использоваться в качестве «дешевого», но достаточно чувствительного скринингового теста в оценке костного обмена наряду с иПТГ. К исследованию более дорогих костных метаболитов необходимо прибегать в ситуациях, когда интерпретация концентрации общей щелочной фосфатазы затруднена, например, при патологии печени. При этом анализировать желательны маркеры как остеобластной, так и остеокластной активности.

Несмотря на то, что значение 25(OH)D<sub>3</sub> у больных с уремией еще потребует дальнейшего изучения, определение концентрации этого метаболита витамина D у больных ХБП может быть рекомендовано в ситуациях, когда вероятность его дефицита высока (отсутствие солнечной инсоляции) или подозревается поражение костей, обусловленное дефицитом витамина D.

#### Summary

*Mazurenko S.O.* Study of markers of bone metabolism and vitamin D<sub>3</sub> in patients with the end stage of chronic kidney disease.

Secondary hyperparathyroidism and disorders of bone metabolism are quite common in patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of the study was to evaluate the relationship of the activity of parathyroid glands, biochemical markers of bone metabolism, vitamin D<sub>3</sub> (25(OH) D<sub>3</sub>) and bone mineral density-BMD in 195 patients receiving hemodialysis therapy. In most patients serum levels of intact parathyroid hormone (PTH), bone metabolism markers were increased, whereas 25(OH) D<sub>3</sub> decreased. The studied biochemical markers, except 25(OH) D<sub>3</sub>, showed strong correlations to intact PTH, and bone mineral density. Two patients with concentration of 25(OH) D<sub>3</sub> lower than 25 nmol/l demonstrated the dramatic skeleton deformities. Intact PTH and several bone markers are of certain value in noninvasive evaluation of bone metabolism in patients with CKD, and recommended for evaluation of bone metabolism. Because low serum concentrations of 25(OH) D<sub>3</sub> can be associated with severe bone disease the patients with CKD should be evaluated. The general alkaline phosphatase can be used as a less costly screening test of bone metabolism in complex with parathyroid hormone. When interpretation of an alkaline phosphatase test is complicated, for instance due to liver disease, a test for more specific bone marker should be done.

*Key words:* biochemical markers of bone metabolism, parathyroid hormone, vitamin D, bone mineral density, chronic kidney disease, hemodialysis.

Литература

1. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеоидистрофий // Нефрология. 2002. Т. 6. № 3. С. 2-12.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 24-26.
3. Coen G., Ballanti P., Bonucci E. et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. Vol. 13. P. 2294-2302.
4. Wang M., Herez G., Sherrard D. et al. Relationship between intact I-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity // Amer. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 26. P. 836-844.
5. Qi Q., Maunier-Faugere M.C., Geng Z., Malluche H.H. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis // Ibid. Vol. 25. P. 22-631.
6. Cannata-Andia J.B., Alonso C.G. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17. P. 1875-1878.
7. Schomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites // Ibid. 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 18-24.
8. Locatelli F., Cannata J.B., Druke T. et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency // Ibid. 2002. Vol. 17. P. 723-731.
9. McKenna M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly // Amer. J. Med. 1992. Vol. 93. P. 69-77.
10. Ghazali A., Fardellone P., Pruna A. et al. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 2169-2177.
11. McKenna M.J., Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D // Osteoporos Int. 1998. Vol. 8. P. 3-6.

Статья принята к печати 21 февраля 2007 г.

