

УДК 616.61-036.12-78]-008.9



МАРТИНЮК Л.П.,

МАРТИНЮК Л.П.,

РУЖИЦЬКА О.О.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра внутрішньої медицини № 3

ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ТА ФУНКЦІЇ ПАРАЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

Резюме. Проведено аналіз показників кальцієво-фосфорного обміну залежно від ступеня порушення функціонального стану нирок. Встановлено, що при хронічній хворобі нирок спостерігаються порушення мінерального обміну у вигляді гіпокальціємії, гіперфосфатемії та підвищення $\text{Ca} \times \text{P}$ продукту, що поглиблюються при прогресуванні хронічної ниркової недостатності. У більшості нефрологічних хворих концентрація паратгормону не відповідає цільовим значенням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI (2003), причому на діалітичних стадіях хронічної хвороби нирок переважає вторинний гіперпаратиреоз, а у хворих на гемодіаліз зростає частка осіб із відносним гіпопаратиреозом.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кальцієво-фосфорний обмін, паратгормон, вторинний гіперпаратиреоз, програмний гемодіаліз.

Вступ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) належить до найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що зумовлено великою поширеністю даної патології, прогресуючим перебігом захворювань з розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), частим виникненням ускладнень, необхідністю дороговартісних методів замісної ниркової терапії на кінцевих етапах розвитку захворювань, частою інвалідизацією та високою летальністю хворих. Близько 16 % населення Європи та 13 % — США хворіють на ХХН [15, 30]. Український національний реєстр хворих на ХХН у 2010 році включав 456 887 таких пацієнтів; у 36 222 (7,9 %) осіб ХХН була виявлена вперше [10]. Згідно з даними USRDS, протягом 20 років (з 1988 по 2008 р.) кількість пацієнтів, які отримують лікування методами діалітичної терапії, збільшилася в 4 рази [30]. Методом гемодіалізу в Україні в 2010 році лікувався 4181 хворий [10]. П'ятирічне виживання на діалізі є низьким (у Європі — 40,5 %, США — 55,2 % відповідно) і залишається незмінним протягом останнього десятиліття [32]. Навіть пацієнти з ранніми стадіями ХХН мають низький рівень виживання, приблизно 25 % таких пацієнтів помирають до початку замісної ниркової терапії [16]. Недавній аналіз виявив, що ризик смертності серед

діалітичних пацієнтів у 6—9 разів вищий порівняно з особами без ХХН [31].

Незважаючи на досягнення сучасної нефрології, ХНН залишається тяжким інвалідизуючим станом через розвиток ускладнень. Порушення мінерального обміну та кісткового ремоделювання належать до важливих ускладнень, що виникають на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок і прогресують із погіршенням функції нирок [24]. Головні прояви порушень кальцієво-фосфорного обміну вперше ґрунтовно описані близько 50 років тому Emerson, Vestman (1945), Hoofstede і співавт. (1960), Jones і співавт. (1967). Однак до широкого впровадження в клініку методів замісної ниркової терапії механізми розвитку порушень кальцієво-фосфорного гомеостазу та метаболізму кісткової тканини залишалися недостатньо вивченими. Пролонгування ХНН обумовило збільшення частоти уражень опорно-рухового апарату, а проведені дослідження, які встановили тісний зв'язок між порушеннями кальцієво-фосфорного обміну, прогресуванням гіперпаратиреозу, кістковими порушеннями та смертністю хворих на термінальну ХНН, визначили істотне зростання інтересу до вивчення даної проблеми.

Організацією National Kidney Foundation у 2003 році були прийняті рекомендації K/DOQI Clinical Practice

Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [23], згідно з якими визначено цільові рівні показників кальцієво-фосфорного обміну залежно від стадії ХХН (табл. 1).

У дослідженнях останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівнів паратгормону (ПТГ), Са, Р, Са × Р продукту тісно корелюють зі зростанням смертності нефрологічних пацієнтів [18, 35]. Так, згідно з даними J. Floege та ін. (2010), у пацієнтів із V стадією ХХН та рівнем ПТГ більше 600 пг/мл ризик смертності зростає вдвічі порівняно з пацієнтами, в яких рівень ПТГ знаходиться в цільових межах [18]. З іншого боку, в осіб із термінальною стадією ХХН та рівнем ПТГ, нижчим за 75 пг/мл, також має місце зростання ризику смертності на 50 % [18]. У дослідженнях Levin et al. показано, що поширеність вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) серед пацієнтів із III–V стадіями ХХН становить 56 % [27].

Численними дослідженнями доведено, що гіперфосфатемія збільшує ризик судинної кальцифікації, що пов'язана з підвищенням АТ, гіперкінетичною циркуляцією, збільшенням роботи серця, високим стресом артеріальної стінки [28, 29] і кардіоваскулярною летальністю [20]. Виявлено, що у хворих із гіперфосфатемією порівняно з тими, у яких визначено нормофосфатемію, на 52 % вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, на 26 % — раптової смерті, на 39 % — цереброваскулярних ускладнень [21].

Організацією KDIGO® (Kidney Disease Improving Global Outcomes) у 2009 році було введено термін і класифікацію мінеральних та кісткових порушень при хронічній хворобі нирок — ХХН-МКП [24]. Згідно з рекомендаціями, даний термін повинен застосовуватися за наявності однієї або комбінації таких ознак:

- відхилення від норми біохімічних показників метаболізму кальцію, фосфору, паратгормону і вітаміну D;
- аномалії швидкості кісткового обміну, мінералізації, об'єму кістки, лінійного росту і/або щільності;
- кальцифікації судин та інших м'яких тканин.

Як свідчить багаторічна праця дослідників, патогенез розвитку мінеральних та кісткових порушень є складним і багатофакторним. Встановлено, що головними гормональними продуктами, які регулюють гомеостаз Са і Р, є паратиреоїдний гормон, вітамін D і кальцитонін. Доведено, що вже при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ГКФ) нижче 60 мл/хв/1,73 м² зменшується фільтрація фосфору та підвищується його сироваткова концентрація, що викликає підвищення секреції ПТГ [8]. Відомо,

що ПТГ зменшує реабсорбцію фосфору в нирках і стимулює синтез активної форми вітаміну D₃ — кальцитріолу. Останній утворюється з холекальциферолу шляхом гідроксилювання у 25-му положенні в печінці та в 1-му положенні в нирках, при цьому утворюється відповідно кальцидіол (25(OH)D₃) та кальцитріол (1,25(OH)₂D₃). Досліджено, що ключовим ферментом у цьому процесі є 1-альфа-гідроксилаза проксимальних каналців нирок, яка перетворює кальцидіол у кальцитріол.

Згідно з останніми науковими даними, гіперфосфатемія стимулює секрецію остеобlastами фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) [11]. Нещодавно доведено, що FGF-23 інгібує реабсорбцію фосфору в проксимальних каналцях, збільшуючи його кліренс, що пригнічує секрецію ПТГ на ранніх стадіях захворювання нирок [11]. Прогресуюче зниження функції нирок призводить до зменшення відповіді на збільшений рівень FGF-23, і рівень сироваткового фосфору залишається високим [11].

Згідно з недавніми дослідженнями встановлено, що гіперфосфатемія, викликаючи збільшення концентрації FGF-23, пригнічує активність 1-альфа-гідроксилази, що призводить до зниження конверсії 25(OH)D в 1,25(OH)₂D у нирках [11, 21]. Активність ренальної 1-альфа-гідроксилази регулюється майже всіма гормонами, які впливають на кальцієвий гомеостаз. Її активність стимулюють ПТГ, естрогени, кальцитонін, пролактин, фактор росту, гіпокальціємія та гіпофосфатемія, інгібують — 1,25(OH)₂D, FGF-23 [24]. Нещодавні дослідження показали, що інші численні тканини та клітини також мають 1-альфа-гідроксилазну активність, яка, ймовірно, має аутокринне/паракринне функціонування [17]. Дефіцит кальцитріолу виникає також через зменшення кількості функціонуючих нефронів [2]. Певне значення має поширений у популяції дефіцит 25(OH)D — субстрату, з якого синтезується кальцитріол [9]. До специфічних причин зниження рівня кальцитріолу належать протеїнурія (втрата 25(OH)D₃-зв'язуючого протеїна) та низька чутливість шкіри до ультрафіолету [9]. Вплив кальцитріолу на тканини та органи, в тому числі парашитоподібні залози (ПЩЗ), здійснюється через активацію розміщених у них вітаміну D-чутливих рецепторів [9]. Кальцитріол має прямий інгібуючий вплив на парашитоподібні залози через супресію мРНК на рівні транскрипції гену [9]. Встановлено, що кальцитріол є головним стимулятором абсорбції кальцію в кишечнику і деякою мірою посилює мобілізацію кальцію з кісток. Численними дослідженнями доведено, що 1,25(OH)₂D₃, діючи як класичний стероїдний гормон, проникає в ядра клітин кишкового епітелію дванадцятипалої кишки й

Таблиця 1. Цільові значення ПТГ, фосфору і кальцію залежно від стадії ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI (2003)

Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Цільові значення концентрації ПТГ, пг/мл (пмоль/л)	Цільові значення концентрації фосфору, ммоль/л	Цільові значення концентрації кальцію, ммоль/л	Цільові значення Са × Р продукту, ммоль ² /л ²
III	30–59	35–70 (3,85–7,70)	0,87–1,48	2,10–2,49	Нижче 4,4
IV	15–29	70–110 (7,7–12,1)	0,87–1,48	2,10–2,49	Нижче 4,4
V	< 15 або діаліз	150–300 (16,3–33,0)	1,13–1,78	2,10–2,37	Нижче 4,4

стимулює синтез інформаційної РНК, під впливом якої синтезується кальційзв'язуючий білок кальбіндин, який бере участь в активному транспорті кальцію від щіточкової облямівки клітин слизової оболонки до серозної [8]. Вплив $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на кальцієвий транспорт опосередкований через зміни структури люмінальної мембрани клітин кишечника. Експериментальні та епідеміологічні дослідження свідчать, що низькі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ та кальцитріолу пов'язані з кардіоваскулярним ризиком, включаючи підвищення активності реніну, гіпертензію, запалення, інсулінову резистентність, діабет та альбумінурію [19].

Недостатність кальцитріолу призводить до зменшення всмоктування Са в тонкому кишечнику та його реабсорбції у нирках і відповідно до гіпокальціємії [4]. Гіпокальціємія у хворих на ХНН виникає також внаслідок зменшення надходження кальцію з їжею за рахунок обмеження споживання білка, оскільки основними джерелами кальцію є молочні та м'ясні продукти [4, 8]. Доведено, що гіпокальціємія в поєднанні з низькою концентрацією кальцитріолу є потужним стимулятором секреції ПТГ, а отже, й розвитку гіперпаратиреозу [6]. Встановлено, що транзиторна гіпокальціємія, що триває декілька хвилин, стимулює підвищення секреції ПТГ за рахунок активації Са-рецепторів, розташованих на ПЩЗ [4]. Нещодавно виявлено, що Са-рецептори, крім клітин ПЩЗ, розміщені в С-клітинах щитоподібної залози, які секретують кальцитонін, у клітинах головного мозку та нирках [8]. Доведено, що при гіпокальціємії, що зберігається декілька годин, додатково збільшується транскрипція гену пре-про-ПТГ, що супроводжується збільшенням продукції ПТГ [4]. При гіпокальціємії, що персистує протягом місяців і років, розвивається гіперплазія ПЩЗ, яка забезпечує збільшену продукцію та секрецію ПТГ [4]. Згідно з сучасною науковою думкою, гіперфосфатемія також є достатньо потужним безпосереднім (незалежним від концентрації у крові іонізованого кальцію і $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) стимулятором синтезу ПТГ на посттранскрипційному рівні. Крім того, встановлено, що при уремії часто спостерігається зниження експресії кальцій- та вітамін D-чутливих рецепторів, що так само сприяє виходу активності ПЩЗ з-під регуляторного впливу кальцію та кальцитріолу [2].

Доведено, що збільшення синтезу ПТГ також стимулює гострий метаболічний ацидоз, який викликає збільшення іонізованої фракції кальцію за рахунок значної втрати скелетом розчинного в кислому середовищі карбонату кальцію. При стабільній ХНН з притаманною їй стійкою затримкою іонів водню скелет забезпечує запаси буфера за рахунок зменшення запасів карбонату кальцію. Дослідження *in vivo* на щурах показали, що виражений метаболічний ацидоз викликає збільшення рівня ПТГ при нормальних значеннях іонізованого Са. Подібний вплив метаболічного ацидозу спостерігали в хворих у предіалізній стадії ХНН [14].

Численними дослідженнями доведено, що розвиток вторинного гіперпаратиреозу є адаптивною відповіддю на прогресуючі порушення регуляції обміну фосфору, кальцію та вітаміну D при ХНН. У міру зниження функції нирок сукупність патогенетичних факторів призводить до розвитку структурних змін ПЩЗ — дифузної та вузлової гіперплазії, що супроводжується значним збільшен-

ням рівня секреції ПТГ при одночасному порушенні його метаболізму та деградації й асоційована із суттєвим зниженням експресії кальцій- і вітамін D-чутливих рецепторів [11]. О. Kifor et al., використовуючи імунохімічні методи, продемонстрували зменшення кількості Са-рецепторів у ПЩЗ у хворих із уремією [26]. Також виявлено, що чим більші розміри ПЩЗ, тим менше в них рецепторів до кальцитріолу, а особливо виражене зменшення Са-рецепторів спостерігалось у вузлах гіперплазії ПЩЗ [3]. У результаті даних процесів зменшується супресивна дія Ca^{++} і кальцитріолу на синтез і секрецію ПТГ і секреція ПТГ стає постійно високою [3]. Паралельно виникає резистентність скелета до кальціємічної дії останнього [3], що призводить до розвитку гіперсекреції ПТГ і ВГПТ. Збільшення резистентності кістки до дії ПТГ при ХНН для підтримання нормального метаболізму кісткової тканини потребує рівнів ПТГ, що значно перевищують нормальні значення. Низькою досліджень доведено, що при ХНН унаслідок різкого зменшення активаторів функції остеобластів та різкого підвищення концентрації їх супресорів для забезпечення адекватного темпу кісткового ремоделювання необхідний рівень ПТГ, що в 1,5–2,5 рази перевищує нормальні значення та є адекватним для того чи іншого ступеня ХНН (цільовий рівень ПТГ) [3, 7].

Виявлено, що ПТГ впливає на остеогенез через активацію остеобластів, а на резорбцію — через активацію остеокластів. Оскільки остеокласти не мають рецепторів для ПТГ, їх стимуляція здійснюється опосередковано — через вивільнення остеобластами цитокінів [8]. Вважається, що серед цитокінів головну роль відіграють IGF-1, IL-6, G-CSF, які викликають проліферацію та диференціацію попередників остеокластів [8]. Доведено, що остеокласти секретують органічні кислоти та гідролітичні ферменти, які розчиняють мінеральні структури та резорбують органічну основу кісткової тканини з вивільненням фосфору, кальцію та бікарбонату в позаклітинну рідину. Остеобласти синтезують органічні компоненти клітин (переважно колаген I типу), однак ПТГ активує процеси резорбції більшою мірою, ніж остеогенез [8]. При розвитку гіпокальціємії ПТГ шляхом стимуляції остеокластичної резорбції вивільняє кальцій із кісткової тканини для підтримання постійної концентрації кальцію у позаклітинній рідині. Досліджено, що навіть невелике підвищення рівня ПТГ призводить до активації зрілих остеокластів та резорбції кістки [8], а порушення структури кісткової тканини виявляються вже при ШКФ менше 60 мл/хв [13].

Кальцитонін — поліпептидний гормон, який синтезується переважно парафолікулярними, або С-клітинами, щитоподібної залози. Встановлено, що рівень кальцитоніну в сироватці крові є підвищеним у 30 % хворих із термінальною стадією ХНН [8]. Секреція його регулюється вмістом Са в крові, зокрема, збільшення кальцію посилює, а зменшення — пригнічує концентрацію кальцитоніну. Доведено, що існує механізм негативного кореляційного зв'язку між паратгормоном і кальцитоніном, який реалізується, ймовірно, опосередковано через концентрацію іонізованого кальцію (Ca_i) в крові [1]. Численними дослідженнями підтверджено, що кальцитонін є функціональним антагоністом ПТГ: стимулює надходження каль-

цію та фосфору і крові в кістку, пришвидшує відкладання Са, інгібує його вихід із кісток, зменшує кількість і активність остеокластів, інгібує остеолітичний остеоліз, індукований паратгормоном, підвищує активність остеобластів та остеокитів, збільшує темпи утворення кісткової тканини [1, 8, 23]. Таким чином, кальцитонін сприяє формуванню органічного матриксу, процесу його мінералізації, підвищує щільність кісток. Виявлено, що на виведення фосфатів кальцитонін і ПТГ діють як синергісти [1]. Разом із ПТГ кальцитонін стимулює перетворення в нирках неактивної форми вітаміну D₃ в активну — 1,25(OH)₂D₃ [8].

Зважаючи на те, що порушення кальцій-фосфорного обміну часто виникають вже на ранніх стадіях ХХН та поглиблюються при порушенні функції нирок, призводять до погіршення якості життя, стають додатковою причиною інвалідизації та збільшують смертність нефрологічних хворих, необхідне подальше вивчення патогенетичних механізмів формування порушень мінерального обміну та дисфункції паращитоподібних залоз у хворих на ХХН, а також розробка нових методів попередження та ефективної корекції даних порушень.

Метою дослідження було вивчення особливостей показників кальцієво-фосфорного обміну та функції паращитоподібних залоз залежно від функціонального стану нирок.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 217 хворих на ХХН, які перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні та відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Діагноз ХХН верифіковано на основі скарг, анамнезу, даних клінічного та лабораторного обстежень. Стадії ХХН визначали згідно з рекомендаціями K/DOQI (2002) [22]. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD.

Серед обстежених було 116 (53 %) чоловіків і 101 (47 %) жінка; 75 (52 %) осіб перебували в додіалізному періоді ХХН, 142 (48 %) пацієнти отримували замісну терапію функції нирок програмним гемодіалізом. Вік обстежених коливався у межах від 18 до 83 років, середній вік становив 49,41 ± 6,83 року. Середня тривалість в анамнезі патології нирок у додіалізній групі становила 13,60 ± 2,14 року, у гемодіалізних хворих — 13,05 ± 1,18 року. Пацієнти отримували лікування програмним гемодіалізом від 3 до 168 місяців, середня тривалість — 60,53 ± 8,52 місяця. У більшості хворих головною причиною розвитку ХХН був хронічний гломерулонефрит.

У додіалізну групу включено достатню кількість пацієнтів із різними стадіями ХХН (табл. 2).

Лікування додіалізних хворих із II–IV стадіями ХХН здійснювалося згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із хронічною нирковою недостатністю (додаток до наказу МОЗ № 593 від 02.12.2004). Лікування гемодіалізних хворих здійснювали відповідно до стандарту надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом (Наказ МОЗ України та НАМН України № 280/44 від 11.05.2011). Гемодіаліз хворим виконували за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 години) на апаратах Gambro та Innova фірми Gambro (Швеція) з використанням напів-

синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт КТ/V) становила не менше 1,25.

Усі пацієнти обстежені за стандартизованою методикою, загальноприйнятою для нефрологічного хворого. Вивчали вміст загального кальцію (Са_{заг}), кальцію, скорегованого на рівень альбуміну (Са_{кор}), а також рівні неорганічного фосфору та інтактного паратгормону (іПТГ) у сироватці крові. Для визначення скорегованого кальцію використано формулу [23, с. 80]:

Скорегований кальцій = загальний кальцій + (40 – альбумін) × 0,02.

Визначення іПТГ проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментнопідсилений двоступеневий сендвіч-тип імуноаналізу. Отримані результати були порівняні з цільовими рівнями Са_{кор}, P, Са × P та іПТГ для пацієнтів із термінальною стадією ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI (2003). ВГПТ у додіалізних хворих вважали легким та помірним, якщо рівень ПТГ перевищував верхню межу цільового значення залежно від стадії ХХН в 1,1–2,0 раза, тяжким — понад 2 рази. ВГПТ у діалізних хворих вважали легким, якщо рівень ПТГ у досліджуваного хворого перевищував верхню межу цільового значення для V стадії ХХН у 1,1–2,0 раза, середньої тяжкості — в 2,1–3,3 раза, тяжкий — у 3,4–6,7 раза, вкрай тяжкий — понад 6,7 раза. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми Statistica 6.0. Використовували описову статистику з вивченням середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (δ). Для порівняння середніх величин у двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стюдента. Для порівняння частотних величин використовували χ²-критерій Пірсона. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Середні рівні показників кальцієво-фосфорного обміну наведені в табл. 3.

При аналізі результатів виявлено, що концентрації Са_{заг} і Са_{кор} у хворих на ХХН не відрізняються від контрольних значень (p > 0,05), у той час як концентрація іонізованої фракції є вірогідно нижчою в осіб додіалізної групи, ніж у здорових осіб (p < 0,05). Концентрації P, Са × P

Таблиця 2. Розподіл хворих додіалізної групи залежно від стадії ХХН

Стадія ХХН	Кількість хворих	
	Абс.	%
II	10	13
III	21	28
IV	23	31
V	21	28
Усього хворих	75	100

продукту та ПТГ є вищими у хворих на ХХН, ніж у контрольній групі. Концентрації Са × Р продукту та ПТГ вищі в діалітичних хворих, ніж у додіалітичних пацієнтів.

Згідно з даними, наведеними в табл. 4, встановлено, що гіперфосфатемія, концентрації Са × Р продукту та ПТГ вірогідно збільшуються з прогресуванням ХХН. Показники кальцієво-фосфорного обміну суттєво не відрізняються в гемодіалітичних хворих та осіб із V стадією ХХН, які ще не отримували замісну ниркову терапію.

Так, рівень ПТГ у пацієнтів із II стадією ХХН становить $125,58 \pm 42,26$ пг/мл, III стадією — $133,68 \pm 45,74$ пг/мл, IV стадією — $305,71 \pm 69,27$ пг/мл, V стадією — $504,28 \pm 73,71$ пг/мл, у хворих на гемодіалізі — $601,28 \pm 68,45$ пг/мл (рис. 1).

При аналізі відповідності показників кальцієво-фосфорного обміну у хворих додіалітичної групи цільовим рівням згідно з NKF-K/DOQI (2003) виявлено, що рівень Са_{кор} відповідає цільовим рівням у 46 (61 %) осіб, Р — у 23 (43 %) хворих, Са × Р — у 51 (68 %) особи, ПТГ — у 15 (20 %) пацієнтів (табл. 5).

У більшості хворих на гемодіалізі показники кальцієво-фосфорного обміну не відповідають цільовим рівням (табл. 6). Домінуючими порушеннями є гіперкальціємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрацій Са × Р продукту та розвиток вторинного гіперпаратиреозу.

Усі 4 показники кальцієво-фосфорного обміну відповідали цільовим рівням лише в 11 (15 %) додіалітичних хворих та 4 (3 %) гемодіалітичних пацієнтів.

Кількість осіб, в яких рівень Са_{кор} відповідає цільовим межах, зменшується, а тих, у яких є нижчий за цільовий рівень, збільшується зі стадією ХХН (рис. 2). У хворих на гемодіалізі спостерігається збільшення частки осіб із гіперкальціємією, що пов'язано з високим вмістом кальцію в діалізуючому розчині.

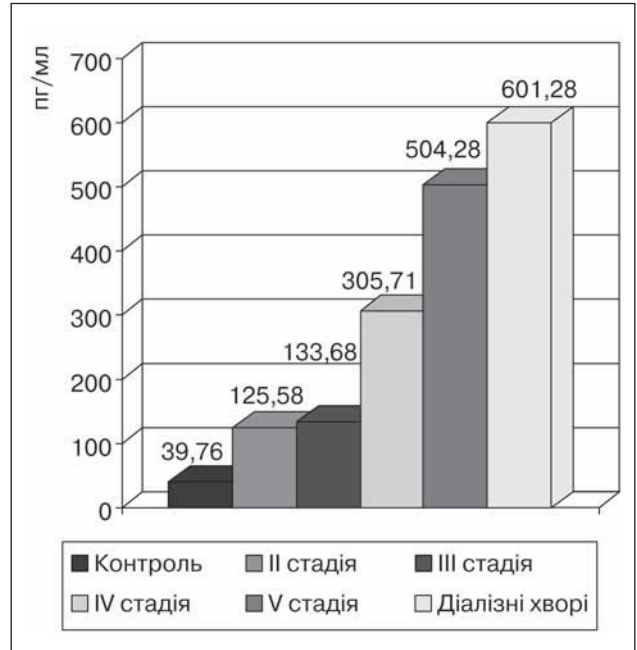


Рисунок 1. Рівень ПТГ залежно від стадії ХХН

Таблиця 3. Показники кальцієво-фосфорного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок

Показник	Контрольна група	Додіалітична група	Діалітична група	p
Са _{зав} , ммоль/л	2,39 ± 0,11	2,21 ± 0,31	2,35 ± 0,27	> 0,05
Са _{кор} , ммоль/л	2,28 ± 0,34	2,21 ± 0,34	2,37 ± 0,28	> 0,05
Са _i , ммоль/л	1,22 ± 0,04	0,81 ± 0,19*	1,04 ± 0,14	< 0,05
Са × Р, ммоль ² /л ²	2,86 ± 0,21	3,68 ± 0,18*	4,78 ± 0,11**	< 0,01
Р, ммоль/л	1,20 ± 0,16	1,72 ± 0,20*	2,03 ± 0,23*	> 0,05
ПТГ, ммоль/л	39,76 ± 4,23	289,10 ± 60,48*	601,28 ± 68,45**	< 0,01

Примітки: p — вірогідність різниці між показниками додіалітичної та діалітичної груп; * — вірогідність відмінності з контрольною групою p < 0,05; ** — вірогідність відмінності з контрольною групою p < 0,01.

Таблиця 4. Показники кальцієво-фосфорного обміну залежно від стадії ХХН

Показник	Контрольна група	Стадія ХХН				
		II стадія	III стадія	IV стадія	V стадія	Діалітична група
	1	2	3	4	5	6
Са _{зав} , ммоль/л	2,39 ± 0,11	2,26 ± 0,24	2,23 ± 0,21	2,16 ± 0,29	2,09 ± 0,31	2,35 ± 0,27
Са _{кор} , ммоль/л	2,28 ± 0,34	2,33 ± 0,17	2,31 ± 0,17	2,13 ± 0,33	2,12 ± 0,24	2,37 ± 0,28
Са _i , ммоль/л	1,22 ± 0,04 ^{*, 2, 4, 5}	0,56 ± 0,18 ^{*, 1, 6}	0,78 ± 0,36	0,78 ± 0,21 ^{*, 1}	0,72 ± 0,16 ^{*, 1}	1,04 ± 0,14 ^{*, 2}
Р, ммоль/л	1,20 ± 0,16 ^{*, 5, 6}	1,34 ± 0,62 ^{*, 5}	1,25 ± 0,28 ^{*, 6} ^{**, 4, 5}	1,69 ± 0,45 ^{*, 3, 5}	2,35 ± 0,45 ^{*, 1} ^{**, 2, 3, 4}	2,03 ± 0,23 ^{*, 1, 3}
Са × Р, ммоль ² /л ²	2,86 ± 0,21 ^{*, 4} ^{**, 5, 6}	2,92 ± 0,63 ^{*, 5, 6}	2,84 ± 0,59 ^{*, 5, 6}	3,76 ± 0,35 ^{*, 1, 5, 6}	4,87 ± 0,42 ^{*, 2, 4} ^{**, 1, 3}	4,78 ± 0,11 ^{*, 2, 4} ^{**, 1, 3}
ПТГ, пг/мл	39,76 ± 4,23 ^{*, 2, 3} ^{**, 4, 5, 6}	125,58 ± 42,26 ^{*, 1, 4} ^{**, 5, 6}	133,68 ± 45,74 ^{*, 1, 4} ^{**, 5, 6}	305,71 ± 69,27 ^{*, 2, 3, 5} ^{**, 1, 6}	504,28 ± 73,71 ^{*, 4} ^{**, 1, 2, 3}	601,28 ± 68,45 ^{*, 1, 2, 3, 4}

Примітки: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; наведена група, з якою проводилося порівняння.

Кількість осіб із гіперфосфатемією збільшується з прогресуванням ХХН (рис. 3).

Із наведених на рис. 4 даних видно, що кількість осіб, в яких $Ca \times P$ продукт перевищував рекомендований рівень, збільшується зі ступенем втрати ниркових функцій.

Вторинний гіперпаратиреоз спостерігається вже на ранніх стадіях ХХН (рис. 5).

Серед додіалізних хворих рівень ПТГ знаходиться в цільових межах лише в 15 (20 %) осіб, перевищує цільовий рівень — у 57 (76 %) пацієнтів і є нижчий за цільовий рівень — у 3 (4 %) осіб. ВГПТ легкого та помірного ступенів серед додіалізних хворих виявлено у 22 (29 %) осіб, тяжкого ступеня — в 35 (47 %) обстежених.

У хворих на гемодіалізі рівень ПТГ відповідає цільовим рівням лише в 18 (13 %) пацієнтів. У 47 (33 %) хворих рі-

Таблиця 5. Відповідність показників кальцієво-фосфорного обміну у хворих додіалізної групи цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI (2003)

Показник	Кількість хворих на ХХН у додіалізному періоді, в яких показник							
	відповідає цільовим рівням		нижче за цільові рівні		p_1	вище за цільові рівні		p_2
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
$Ca_{кор}$	46	61	24	32	< 0,05	5	7	< 0,01
P крові	23	43	2	3	< 0,01	41	55	> 0,05
$Ca \times P$	51	68	—	—		24	32	< 0,01
ПТГ	15	20	3	4	< 0,01	57	76	< 0,01

Примітки: p_1 — вірогідність різниці між кількістю обстежених, у яких показник нижчий за цільові рівні та відповідає цільовим рівням; p_2 — вірогідність різниці між кількістю обстежених, у яких показник вищий за цільові рівні та відповідає цільовим рівням.

Таблиця 6. Відповідність показників кальцієво-фосфорного обміну у хворих на гемодіалізі цільовим рівням згідно з NKF-K/DOQI (2003)

Показник	Кількість хворих на гемодіалізі, в яких показник							
	відповідає цільовим рівням		нижчий за цільові рівні		p_1	вищий за цільові рівні		p_2
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
$Ca_{кор}$	68	48	20	14	< 0,01	54	38	> 0,05
P	49	34	5	4	< 0,01	88	62	< 0,01
$Ca \times P$	59	42	—	—		83	58	< 0,05
ПТГ	18	13	47	33	< 0,01	77	54	< 0,01

Примітки: p_1 — вірогідність різниці між кількістю обстежених, у яких показник нижчий за цільові рівні та відповідає цільовим рівням; p_2 — вірогідність різниці між кількістю обстежених, у яких показник вищий за цільові рівні та відповідає цільовим рівням.

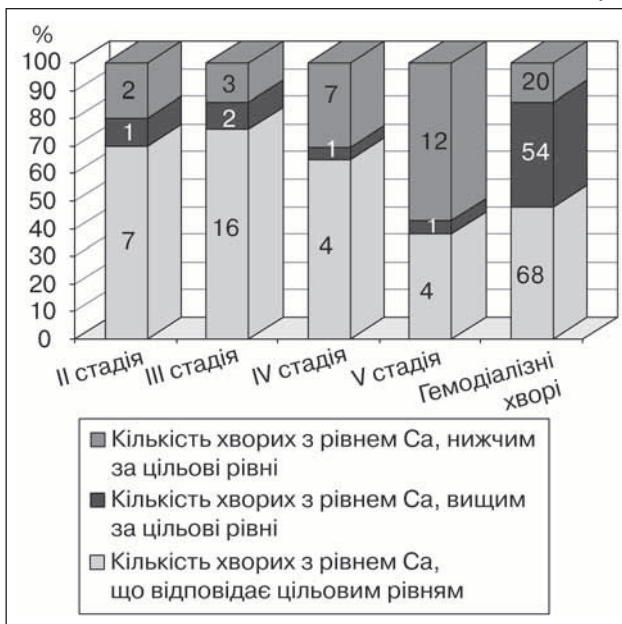


Рисунок 2. Розподіл хворих із різними стадіями ХХН залежно від відповідності рівнів кальцію цільовим рівням згідно з K/DOQI (2003)

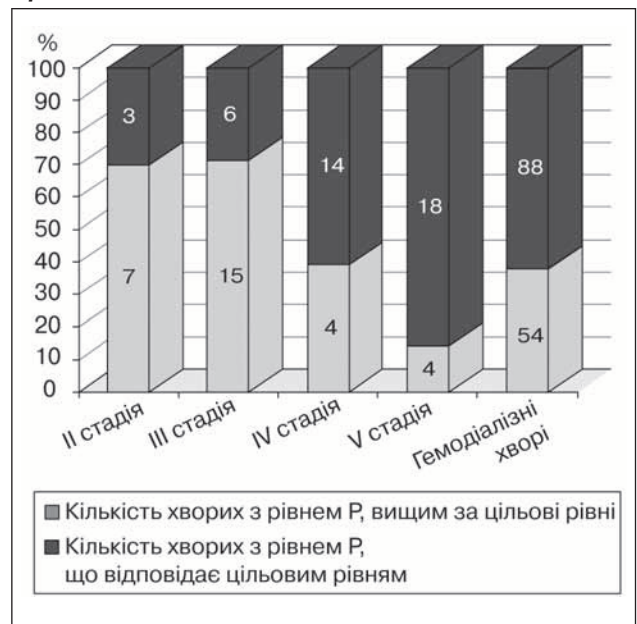


Рисунок 3. Розподіл хворих із різними стадіями ХХН залежно від відповідності рівнів фосфору цільовим рівням згідно з K/DOQI (2003)

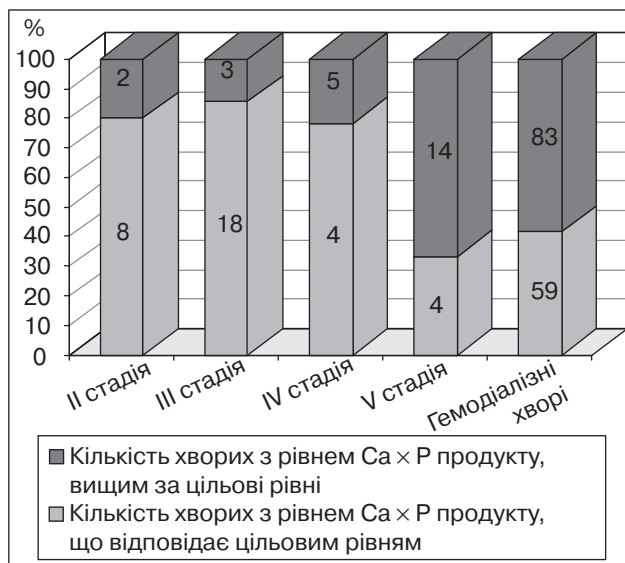


Рисунок 4. Розподіл хворих із різними стадіями ХХН залежно від відповідності рівнів $Ca \times P$ продукту цільовим рівням згідно з K/DOQI (2003)

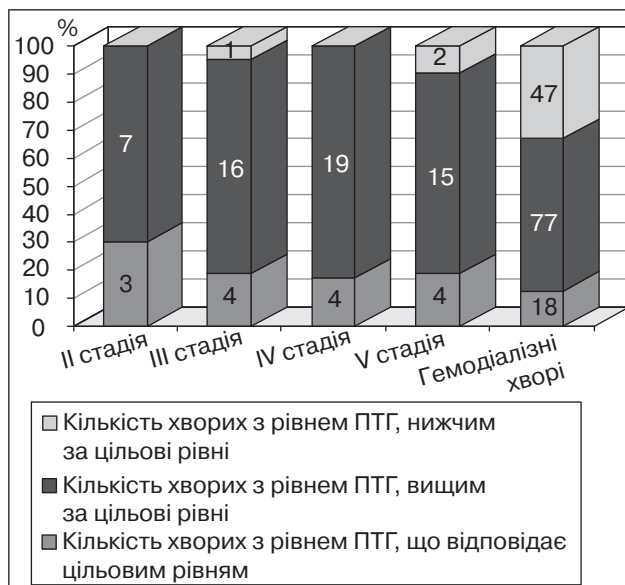


Рисунок 5. Розподіл хворих із різними стадіями ХХН залежно від відповідності рівнів ПТГ цільовим рівням згідно з K/DOQI (2003)

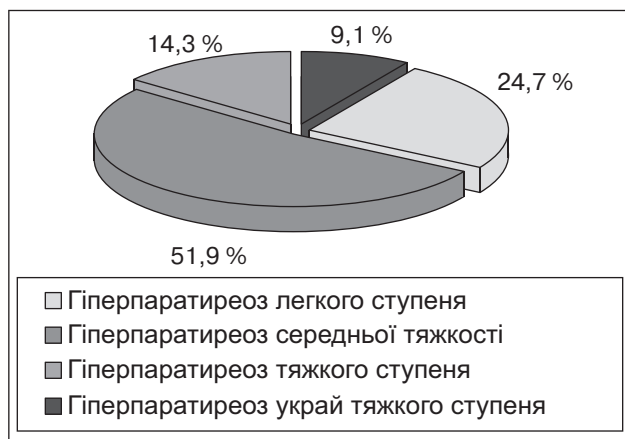


Рисунок 6. Розподіл пацієнтів на гемодіалізі залежно від ступеня тяжкості вторинного гіперпаратиреозу

вень ПТГ був нижчий за цільовий, що є предиктором розвитку ренальної остеодистрофії з низьким рівнем кісткового ремоделювання, а у 77 (54 %) обстежених рівень ПТГ значно перевищував цільові значення, що є предиктором розвитку ренальної остеодистрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання. Згідно з даними літератури, обидва варіанти ураження кісткової тканини супроводжуються високим ризиком переломів та серцево-судинної кальцифікації, що є частою причиною летальності діалітичних пацієнтів [25].

Залежно від ступеня тяжкості ВГПТ розподіл гемодіалітичних хворих був такий: легкий ступінь визначено в 19 (24,7 %) осіб, середньої тяжкості — у 40 (51,9 %) пацієнтів, тяжкий — у 11 (14,3 %) осіб, вкрай тяжкий — у 7 (9,1 %) обстежених (рис. 6).

Отже, у хворих на ХХН спостерігаються порушення мінерального обміну у вигляді гіпокальціємії та гіперфосфатемії, підвищення рівня $Ca \times P$ продукту, які поглиблюються при прогресуванні ХНН. У більшості пацієнтів спостерігається дисфункція парашитоподібних залоз, що зумовлює високу частоту кісткової патології у даного контингенту хворих. У пацієнтів на додіалітичних етапах ХХН переважає ВГПТ, що зустрічається у 76 % осіб. Для пацієнтів на гемодіалізі поряд із гіперпаратиреозом, який виникає у 54 % осіб, характерним є відносний гіпопаратиреоз — у 33 % хворих. Ступінь вираженості ВГПТ зростає зі стадією ХХН та поглиблюється під час лікування гемодіалізом.

Список літератури

1. Бакалюк О.Й. Нефрологія для сімейного лікаря. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 440 с. — С. 22-25.
2. Борисов А.В. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D_3 в популяции больных амбулаторного диализного центра / А.В. Борисов, А.И. Мордик, Е.В. Борисов, И.П. Ермакова // Нефрология и диализ. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 147-151.
3. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. — 2004. — № 2. — С. 21-27.
4. Ермоленко В.М. Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) / В.М. Ермоленко, С.С. Родионова, Е.А. Павлова, А.М. Меликян, В.Н. Швеиц // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 164-169.
5. Земченков А.Ю. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация / А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук // Нефрология и диализ. — 2009. — № 4(11). — С. 276-292.
6. Легун О.М. Остеопороз, порушення мінерального обміну та регуляторних гормонів у хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, що знаходяться на програмному гемодіалізі / О.М. Легун, І.Ю. Головач // Проблеми остеології. — 2003. — Т. 6, № 1-2. — С. 79-80.
7. Мазуренко С.О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий / Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 15-27.
8. Милованова Л.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. — 2011. — № 1. — С. 58-68.
9. Михайлова Н.А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической

болезни почек. Обзор литературы // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 82-88.

10. Национальний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / Уклад. Н.І. Козлюк, Г.С. Владзієвська, М.В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. — К., 2011. — 89. — 40 прим.

11. Штандель В.С. Кальцимиметики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза / В.С. Штандель, Г.В. Волгина, Е.В. Ловчинский, О.В. Балкарова // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 79-82.

12. Anrann K. Hyperphosphataemia — a silent killer of patients with renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14(9). — P. 2085-2087.

13. Block G.A. Reevaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 35. — P. 1226-1237.

14. Coen G. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy / Coen G., Ballanti P., Balducci A. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — Vol. 17. — P. 233-238.

15. Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens et al. // JAMA. — 2007. — № 298. — P. 2038-2047.

16. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. — № 22 (Suppl. 9). — P. 19-25.

17. Dusso A.S. Vitamin D / A.S. Dusso, A.J. Brown, E. Slatopolsky // Am. J. Physiol. — 2005. — № 289. — P. 8-28.

18. Floege J. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population / J. Floege, J. Kim, E. Ireland, C. Chazot, T. Druke // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — № 26(6). — P. 1948-1955.

19. Gal-Moscovici A. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients / A. Gal-Moscovici, S.M. Sprague // Kidney International. — 2010. — № 78. — P. 146-151.

20. Ganesh S.K. Association of elevated serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients / Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 2131-2138.

21. Jüppner H., Wolf M., Salusky I. FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? / Jüppner H., Wolf M., Salusky I. // Journal of Bone and Mineral Research. — 2010. — Vol. 25. — Issue 10. — P. 2091-2097.

22. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification // AJKD. — 2002. — № 39 (2 Suppl. 1). — 266 p.

23. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 42(3). — P. 1-201.

24. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // Kidney Int. — 2009. — 76 (suppl. 113). — S1-130.

25. Kevin J. Martin. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease / Kevin J. Martin, Esther A. González // Journal of the American Society of Nephrology. — 2007. — № 18. — P. 875-885.

26. Kifor O. Reduced immunostaining for the extracellular Ca-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism / Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1598-1606.

27. Levin A. 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 / Levin A., Bakris G.L., Molitch M. // Kidney Int. — 2007. — № 71. — P. 31-38.

28. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences // Kidney Int. — 1999. — Vol. 73. — P. 31-37.

29. Malluche H.H. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease / Malluche H.H., Monier-Faugere M.C. // Clin. Nephrol. — 1999. — Vol. 52. — P. 267-277.

30. Meguid E.N. Chronic kidney disease: the global challenge / E.N. Meguid, A.K. Bello // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 331-340.

31. United States Renal Data Systems. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.

32. United States Renal Data Systems. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.

33. USRDS 2010 ADR (<http://www.uremicfrost.com/2010/09/2010-usrds-annual-data-report-released.html>).

34. Young E.W. et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Am. J. Kidney Dis. — 2004. — Vol. 44(2). — P. 34-38.

Отримано 10.05.12 ■

Мартынюк Л.П., Мартынюк Л.П., Ружицкая О.О.
Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, кафедра внутренней медицины № 3

Особенности минерального обмена и функции паращитовидных желез при хронической болезни почек

Резюме. Проведен анализ показателей кальциево-фосфорного обмена в зависимости от степени нарушения функционального состояния почек. Установлено, что при хронической болезни почек наблюдаются нарушения минерального обмена в виде гипокальциемии, гиперфосфатемии и повышения $Ca \times P$ продукта, которые углубляются при прогрессировании хронической почечной недостаточности. У большинства нефрологических больных концентрация паратгормона не отвечает целевым значениям согласно рекомендациям NKF-K/DOQI (2003), причем на додиализных стадиях хронической болезни почек преобладает вторичный гиперпаратиреоз, а среди больных на гемодиализе возрастает доля лиц с относительным гипопаратиреозом.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кальциево-фосфорный обмен, паратгормон, вторичный гиперпаратиреоз, программный гемодиализ.

Martyniuk L.P., Martyniuk L.P., Ruzhytska O.O.
Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky
Chair of Internal Medicine № 3

Features of Mineral Metabolism and Parathyroid Glands Functioning in Chronic Renal Disease

Summary. The calcium phosphoric metabolism was analyzed depending on the severity of renal functioning disorders. Chronic renal disease is known to be associated with impaired mineral metabolism in terms of hypocalcaemia, hyperphosphatemia and enhanced level of $Ca \times P$ product that aggravates in chronic renal failure progression. The majority of patients with nephropathy have parathyroid hormone concentration to be different from target one recommended by NKF-K/DOQI (2003), at that secondary hyperparathyroidism prevails on predialysis stage of chronic renal disease, the relative hypoparathyroidism is common among the patients received dialysis.

Key words: chronic renal disease, calcium phosphoric metabolism, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, program hemodialysis.