

© М.М.Волков, 2009
УДК 616.61-036.12-008.9]:546.41+546.18

М.М. Волков¹

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-5 СТАДИЙ

M.M. Volkov

BIOCHEMICAL INDICES OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF 1-5 STAGES

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Риск развития сердечно-сосудистой патологии повышается на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и, возможно, связан с нарушением фосфорно-кальциевого обмена: ранним снижением концентрации активной формы витамина D – 1,25(OH)₂D (кальцитриол) и повышением уровня паратгормона сыворотки крови. В обзоре рассмотрен патогенез развития вторичного гиперпаратиреоза, снижения концентрации кальцитриола сыворотки крови. Приведенные собственные данные подтверждают раннее нарушение гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена (с 2 стадии ХБП). Впервые обнаружено, что кривая уровня фосфата сыворотки имеет U-образную форму: значения фосфата снижаются на 2-й стадии ХБП и затем быстро повышаются с 4 стадии. По мере прогрессирования ХБП происходит уменьшение экскреции кальция и фосфата с мочой, обусловленное, вероятно, снижением уровня кальцитриола крови.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, витамин D, паратгормон, кальций, фосфат, суточная экскреция.

ABSTRACT

The risk of development of cardiovascular pathology increases in early stages of chronic kidney disease (CKD) and probably is connected with phosphorus-calcium metabolic disorder - an early diminution in concentration of the active form of vitamin D – 1.25 (OH)₂D (calcitriol) and a rise of parathormone serum level. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism, a decrease of calcitriol serum concentration is discussed in the review. The own data confirm an early disorder of hormonal regulation of phosphorus-calcium metabolism (from the 2nd stage of CKD). It is found for the first time, that the curve of phosphate serum level has the U-shaped form, i.e. phosphate values decrease in the 2nd stage of CKD and then quickly rise from the 4th stage. As CKD progresses there is a decrease of calcium and phosphate excretion with urine, possibly caused by a decreased calcitriol blood level.

Key words: chronic kidney disease, vitamin D, parathormone, calcium, phosphate, daily excretion.

Хроническая болезнь почек (ХБП) приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 75 мл/мин, что соответствует 2 стадии ХБП [1]. Возможным объяснением этому могут служить гормональные нарушения регуляции фосфорно-кальциевого обмена: снижение уровня 1,25(OH)₂-витамина D и повышение значений паратгормона (ПТГ) сыворотки крови [2]. Все биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена связаны с выживаемостью пациентов. У больных с ХБП 1-5 ст. показано неблагоприятное влияние на выживаемость гиперпаратиреоза [3] и позитивный эффект терапии препаратами витамина D [4]. У больных с ХБП 5Д ст., получающих гемодиализ (ГД), смертность увеличивается при высоких значениях фос-

фата (Р), произведения кальций-фосфат (Ca × Р) [5, 6], общей щелочной фосфатазы [7], концентрации ПТГ [6], низком уровне витамина D [8] сыворотки крови.

Важную роль в фосфорно-кальциевом обмене играет активная форма витамина D – 1,25(OH)₂D, кальцитриол (КТ) или D-гормон. Он образуется в почечных проксимальных канальцах из 25(OH)D или кальцидиола (КД) путем 1α-гидроксирования [9, 10]. Активность фермента 1α-гидроксилаза регулируется уровнями ПТГ, Р и КТ плазмы. Повышенная концентрация ПТГ и гипофосфатемия стимулируют этот фермент и повышают продукцию КТ [9, 11]. Действуя через высокоспецифичный рецептор витамина D (РВД), присутствующий во многих тканях, КТ связывается с внутриклеточными рецепторами органов-мишеней и регулирует транскрипцию генов [12]. Основные эффекты D-гормона состоят в повышении всасывания Ca и Р в тонкой кишке [13], торможении секреции ПТГ,

Волков М.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-69-46, E-mail: vmm58@mail.ru

некотором усилении реабсорбции Са и Р в почечных канальцах, ускорении минерализации костей и резорбции из них Са. КД играет не менее важную роль, чем КТ, так как многие ткани обладают собственной 1α -гидроксилазной активностью и способны превращать КД в КТ для собственных потребностей (аутокринная функция витамина D).

Уровень КТ снижается уже на ранних стадиях ХБП. В крупном популяционном исследовании, включавшем 1814 пациентов с ХБП, низкий уровень КТ был обнаружен у 13% пациентов с СКФ более 80 мл/мин и у 60% пациентов с СКФ ниже 30 мл/мин [2]. Это обусловлено снижением массы функционирующих нефронов, гиперфосфатемией, а также возможным дефицитом КД – предшественника КТ. Торможение синтеза КТ может быть связано с повышенной внутриклеточной концентрацией Р [14] и перегрузкой клеток проксимальных извитых канальцев почек фосфатом. Вместе с тем, снижение уровня КТ и повышение ПТГ возможно и при нормальном уровне Р плазмы [11]. Концентрация КТ уменьшается у пациентов с высокой протеинурией, что связано со снижением уровня КД [15] в результате значительной потери витамин D-связывающего белка с мочой [16]. Связь между величиной протеинурии и уровнем КТ можно объяснить и антипротеинурическим эффектом последнего, принимая во внимание сведения о снижении протеинурии при терапии активными формами витамина D пациентов с ХБП 3-4 стадий [17].

Гиперпаратиреоз является типичным проявлением ХБП. Секретию ПТГ стимулируют гипокальциемия, низкий уровень КТ и гиперфосфатемия [18]. ПТГ снижает уровень Р крови за счет уменьшения его реабсорбции в проксимальных извитых почечных канальцах и увеличения экскретируемой фракции. Повышение Са крови достигается усилением его резорбции из костей, а также стимуляцией синтеза КТ и повышением вследствие этого всасывания Са в кишечнике. Взаимодействие КТ с РВД клеток паращитовидных желез (ПЩЖ) приводит к значительному снижению транскрипции гена ПТГ [19] и уменьшению его секреции. Поэтому падение уровня КТ крови при ХБП способствует повышению уровня ПТГ [20]. Важную роль в патогенезе гиперпаратиреоза играет снижение экспрессии РВД клеток ПЩЖ [21], что приводит к необходимости более высоких концентраций КТ для подавления продукции ПТГ. Механизм повышения уровня ПТГ под влиянием гиперфосфатемии не вполне ясен и может быть обусловлен снижением уровня КТ, что, в конечном итоге, вызывает рост ПТГ сыворотки крови [11]. Однако гиперпаратиреоз может развиваться и без изменений уровней Са

и КТ сыворотки [22], что позволяет предполагать прямое влияние Р на ПЩЖ. По данным экспериментальных исследований, диета, богатая фосфатом, усиливает [23, 11], а его ограниченное потребление предотвращает повышение уровня ПТГ, причем независимо от концентраций Са и КТ сыворотки крови [24]. По данным ряда исследований, рост уровня ПТГ отмечается при различных значениях СКФ: 40 мл/мин [25], 45 мл/мин [2] и 60 мл/мин [26]. ПТГ усиливает экскрецию Р с мочой, блокируя его реабсорбцию в проксимальных канальцах, временно поддерживая его нормальную концентрацию в сыворотке [12, 27]. При дальнейшем снижении СКФ экскреция Р достигает максимума, и его концентрация в сыворотке крови начинает повышаться. Гиперфосфатемия развивается, по разным данным, при падении СКФ до 20–25 мл/мин [13], 40 мл/мин [2] и 50–60 мл/мин [26].

Гипокальциемия при ХБП обычно определяется только на поздних стадиях [2, 26], при СКФ ниже 40 мл/мин [2]. Ее причинами являются: снижение уровня КТ, приводящее к уменьшению всасывания Са в кишечнике и его резорбции из костей, экстравазкулярная кальцификация, обусловленная гиперфосфатемией [28], снижение экспрессии Са-чувствительных рецепторов ПЩЖ на поздних стадиях ХБП [29], а также резистентность скелета к кальциемическому действию ПТГ.

Для изучения фосфорно-кальциевого обмена и его гормональной регуляции нами были обследованы 465 пациентов с ХБП 1-5 ст. среднего возраста $52,2 \pm 15,5$ лет, 43,4% мужчин. Уровень ПТГ сыворотки повышался по мере прогрессирования ХБП ($F=39,2$; $p_{\text{anova}} < 0,001$), начиная со 2 стадии (по сравнению с 1 стадией $p=0,013$). Снижение физиологически активного ионизированного Са отмечено лишь на 5 стадии (по сравнению с 4 $p=0,031$). Суточная экскреция Са значительно снижалась по мере нарастания тяжести ХБП ($F=17,9$; $p_{\text{anova}} < 0,001$). Экскретируемая фракция Са имела тенденцию к повышению на 4 стадии по сравнению с 3 ($p=0,053$) и резко возрастала на 5 стадии ХБП (по сравнению с 4 $p < 0,001$).

Кривая уровня Р сыворотки крови на разных стадиях ХБП имела U-образную форму: Р снижался на 2 стадии по отношению к 1 ($p < 0,001$) и начинал повышаться только с 4 стадии ($F=56,0$; $p_{\text{anova}} < 0,001$). Суточная экскреция Р с мочой снижалась с 4 стадии ХБП ($F=9,7$; $p_{\text{anova}} < 0,001$). Экскретируемая фракция Р быстро увеличивалась уже со 2 стадии ХБП (по сравнению с 1 стадией $p=0,001$).

Уровень КТ сыворотки падал по мере прогрессирования ХБП ($F=3,2$; $p_{\text{anova}} = 0,018$). Значения КД оставались стабильными на всех стадиях ХБП

($F=0,3$; $p_{\text{ANOVA}}=0,9$), но имели значительные сезонные колебания. У пациентов, обследованных в период апрель–июнь, они оказались значительно ниже, чем в сентябре–декабре ($p=0,002$).

По результатам множественного регрессионного анализа уровень ПТГ был выше у пациентов ($R^2=0,34$; $F=31,6$; $p<0,001$): с низкими значениями СКФ ($t=-6,70$; $p<0,001$), Ca ($t=-1,96$; $p=0,051$), более высоким уровнем Р крови ($t=2,42$; $p=0,017$). КТ сыворотки крови был выше у пациентов ($R^2=0,22$; $F=12,7$; $p<0,001$): с более высокой суточной экскрецией с мочой Ca ($t=4,07$; $p<0,001$) и Р ($t=1,79$; $p=0,077$). Кроме того, величина КТ зависела ($R^2=0,18$; $F=10,0$; $p<0,001$): от СКФ ($t=3,40$; $p=0,001$) и от значений КД ($t=1,86$; $p=0,067$). Выявлена обратная связь уровня КТ с суточной протеинурией ($R_s=-0,27$; $p=0,010$).

Подводя итог, следует отметить, что, по данным литературы и по нашим сведениям, повышение уровня ПТГ и снижение КТ сыворотки крови происходит на ранних стадиях ХБП. Нами впервые обнаружено повышение уровня ПТГ уже на 2 стадии ХБП (при снижении СКФ менее 90 мл/мин). Генез развития гиперпаратиреоза многофакторный, но, по-видимому, определяющую роль играют нарушения обмена Р. Мы впервые обнаружили, что уровень Р транзиторно снижается на 2 стадии ХБП за счет повышения концентрации ПТГ, а затем быстро нарастает (кривая фосфата крови имеет U-образную форму). По мере прогрессирования ХБП происходит уменьшение экскреции Ca и Р с мочой, обусловленное, вероятно, снижением уровня КТ крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048-1056
2. Levin A, Bakris GL, 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;71:31-38
3. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(11):1296-1302
4. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(12):1355-1363
5. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):607-617
6. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK et al. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *Am J Soc Nephrol* 2003; 14:415-424
7. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74(5):655-663
8. Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and

early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-1013

9. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320(15):980-991

10. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(2):1199-1203

11. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73(6):1580-1589

12. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992;2(1):65-109

13. Ермоленко ВМ. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В: Тареева ИЕ (ред.) *Нефрология: Руководство для врачей*. М: Медицина, 2000; 62-75

14. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(4):601-606

15. Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K, Massry SG. Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. Studies in 26 patients. *Ann Intern Med* 1977;87(6):664-667

16. Barragry JM, France MW, Carter ND et al. Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet* 1977;2(8039):629-632

17. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2823-2828

18. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A et al. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S2-S7

19. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986;78(5):1296-1301

20. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 1985;117(5):2114-2119

21. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436-1443

22. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(12):1947-1953

23. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97(11):2534-2540

24. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990;259(3 Pt 2):F432-F437

25. Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 1973;4(2):89-95

26. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425

27. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Engl J Med* 1972; 286(20):1093-1099

28. Eisenberg B, Tzamaloukas AH, Murata GH et al. Factors affecting bone mineral density in elderly men receiving chronic in-center hemodialysis. *Clin Nucl Med* 1991;16(1):30-36

29. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55(4):1284-1292

Поступила в редакцию 18.06.2009 г.

Принята в печать 13.07.2009 г.