

Некоторые эффекты вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек

Н.Ю. Кузина, Г.М. Орлова

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Some effects of the secondary hyperparathyreosis in patients with chronic kidney disease

N.Y. Kuzina, G.M. Orlova

Ключевые слова: хроническое заболевание почек, гиперпаратиреоз.

При исследовании 106 больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5-й стадии установлена высокая частота вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) – в группах больных с ХБП 3-й стадии у 22 (62,8%), с ХБП 4-й стадии у 25 (83,3%), с ХБП 5-й стадии у 39 (95,1%) пациентов. Выявлено влияние ВГПТ на гемопоэз, липидный и белковый обмен, а также его роль в развитии системного воспаления и артериальной гипертензии, свойственных почечной недостаточности. Установлена связь между уровнем паратиреоидного гормона и гемоглобином, С-реактивным белком и альбумином крови у пациентов с додиализной стадией ХБП (3-я и 4-я стадии ХБП). Обоснована необходимость диагностики гиперпаратиреоза на ранних стадиях ХБП и своевременного лечения этого проявления почечной дисфункции.

A high incidence of secondary hyperparathyreosis (HPT) was found during examination of 106 patients with the 3–5 stage of chronic kidney disease (CKD). It was revealed in 22 (62,8%) patients with the 3 stage of CKD, in 25 (83,3%) patients with the 4 stage of CKD and in 39 (95,1%) patients with the 5 stage of CKD. The effects of HPT on hemopoiesis, lipid and protein exchange and also its role in the development of systemic inflammation and arterial hypertension peculiar to kidney insufficiency have been revealed. A correlation of parathyroid hormone level and red blood readings, C-reactive protein, blood albumin in patients with the predialysis stage of CKD (3–4 stages of CKD) has been found. The necessity of diagnosing hyperparathyreosis in the early stages of CKD and timely treatment of this kind of kidney disfunction has been proved.

Паратиреоидный гормон (ПТГ), являясь уремическим токсином, оказывает воздействие на функционирование многих органов и систем больного. Хорошо известно о развитии фиброзного остеита, метастатической кальцификации мягких тканей, стенок сосудов, миокарда и др. [2]. Менее изучены гематологические и метаболические эффекты ПТГ у больных с хронической болезнью почек (ХБП). В последние годы обнаружено влияние гиперпаратиреоза (ГПТ) на развитие анемического синдрома, артериальной гипертензии и других симптомов у больных на диализе [2]. Исследования клинических проявлений ПТГ у больных с ХБП 1–4-й стадий малочисленны, их результаты противоречивы.

Целью нашего исследования является изучение частоты вторичного гиперпаратиреоза, а также частоты и характера некоторых гематологических и метаболических проявлений гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек 3–5-й стадий.

Материал и методы исследования

В исследование включено 106 пациентов с ХБП 3–5-й стадий. Средний возраст больных – $44,4 \pm 13,5$ года. Мужчин – 41 (38,6%).

В соответствии с классификацией K/DOQI (2002) [6] больные были распределены на 3 группы в зависимости от стадии ХБП: группа больных с ХБП 3-й стадии состояла из 35 пациентов (средний возраст $46,7 \pm 11,9$ года, мужчин – 17, 48,6%), группа больных с ХБП 4-й стадии включала 30 пациентов (средний возраст $44,7 \pm 14,8$ года, мужчин – 10, 33,3%), группа больных с ХБП 5-й стадии – 41 пациента (средний возраст $43 \pm 14,1$ года, мужчин – 14, 34,1%). Больные с ХБП 5-й стадии включены в исследование до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Различий между группами по полу и возрасту не было, $p > 0,05$.

Структура первичной почечной патологии, послужившей причиной почечной недостаточности, в группах больных с ХБП 3–5-й стадий не различается.

Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) крови определялся с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа ЕСЛИА на автоматическом анализаторе фирмы Roche. Диагноз ГПТ устанавливался в соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002) при превышении нормального уровня ПТГ крови при соответствующей стадии ХБП (табл. 1).

Исследовали следующие возможные проявления вторичного ПТГ у больных с почечной недостаточ-

Таблица 1
Нормальные значения ПТГ крови у больных с ХБП разных стадий

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин	иПТГ, пг/мл
3	30–59	35–70
4	15–29	70–110
5	Ниже 15	150–300

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ностью: анемический синдром, артериальную гипертонию, дислипидемию, синдром системного воспаления и состояние белково-энергетического обмена. Для характеристики анемического синдрома определяли гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты крови, ферритин, трансферрин, фолиевую кислоту, витамин В₁₂, эритропоэтин крови; артериальной гипертонии – систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление; дислипидемии – общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) крови; синдрома системного воспаления – уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) крови; состояния белково-энергетического обмена – уровень альбумина крови.

Для уточнения влияния ПТГ внутри каждой группы больных с ХБП той или иной стадии, а также в общей группе (ХБП 3–5-й стадий) выделены пациенты с ПТГ (подгруппа «ПТГ+») и с нормальным уровнем ПТГ крови («ПТГ–»). Различий по полу и возрасту в группах больных «ПТГ+» и «ПТГ–» не обнаружено.

Статистический анализ осуществлялся с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Для оценки влияния гиперпаратиреоза на развитие анемии, гипертриглицеридемии, повышения СРБ крови использовали расчет отношения шансов с определением ДИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ПТГ увеличивается по мере утяжеления ХБП. Так, у больных с ХБП 3-й стадии медиана его значений составляет 89,6 пг/мл (54,0; 161,0), с ХБП 4-й стадии – 247,2 пг/мл (182,7; 398,1), с ХБП 5-й стадии – 571,8 пг/мл (414,7; 933,6), различия между группами достоверны ($p < 0,001$).

В группе больных с ХБП 3-й стадии зарегистрировано 22 (62,8%) больных с ПТГ, в группах больных с ХБП 4-й стадии и ХБП 5-й стадии – 25 (83,3%) и 39 (95,1%) соответственно (табл. 2).

Таблица 2
Частота гиперпаратиреоза у больных с ХБП разных стадий

Наличие или отсутствие ПТГ	ХБП 3-й стадии (n = 35)	ХБП 4-й стадии (n = 30)	ХБП 5-й стадии (n = 41)	ХБП 3–5-й стадий (n = 106)
ПТГ+	22 (62,8%)	25 (83,3%)	39 (95,1%)	86 (81,1%)

Таким образом, наши результаты подтверждают данные других исследователей об увеличении распространенности ПТГ по мере снижения СКФ [7].

В патогенезе вторичного ПТГ можно выделить несколько взаимосвязанных механизмов: 1) снижение почечной экскреции фосфора и задержка фосфора в крови, 2) уменьшение продукции кальцитриола, 3) снижение абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, гипокальциемия. Эти механизмы, а также развитие при ХБП резистентности скелета к действию ПТГ ведут к стимуляции продукции ПТГ. Ситуация усугубляется нарушением почечного выведения ПТГ [3].

Одним из наиболее отчетливых эффектов ПТГ является влияние на гемопоэз, развитие и прогрессирование анемического синдрома. Установлены корреляции иПТГ с дозой эритропоэтина и показателями красной крови при тяжелом вторичном ПТГ у диализных пациентов [4]. Предположив, что участие ПТГ в формировании анемии у больных с почечной недостаточностью начинается значительно раньше, еще на додиализной стадии ХБП, мы провели сравнительный анализ характеристик анемического синдрома у больных с ХБП разных стадий. Анемия наблюдалась у 34,3; 83,3 и 100% больных с 3, 4 и 5-й стадиями ХБП соответственно. Обнаружены достоверные различия между группами и по уровню гемоглобина и эритроцитов крови. Так, средние значения гемоглобина крови составили $133,5 \pm 18,5$, $108,0 \pm 19,5$ и $79,5 \pm 16,5$ г/л у больных с 3, 4 и 5-й стадиями ХБП соответственно ($p < 0,001$).

Безусловно, генез нефрогенной анемии сложен, результаты исследования свидетельствуют о том, что роль ПТГ в развитии и прогрессировании анемического синдрома существенна. Как видно из табл. 3, доля больных с анемией в группах с ПТГ не отличается от таковой в группах с нормальным уровнем ПТГ крови у больных с соответствующей стадией ХБП. Отсут-

Таблица 3
Сравнительный анализ анемического синдрома групп больных с гиперпаратиреозом («ПТГ+») и нормальным уровнем ПТГ в крови («ПТГ–») при ХБП разных стадий

Признак	ХБП 3-й стадии (n = 35)		ХБП 4-й стадии (n = 30)	
	ПТГ+ (n = 22)	ПТГ– (n = 13)	ПТГ+ (n = 25)	ПТГ– (n = 5)
Доля больных с анемией, абс. (%)	10 (45,5)	2 (15,4)	22 (88,0)	3 (60)
НЬ крови, г/л (M ± SD)	$127,5 \pm 18,5$	$143,7 \pm 13,9^*$	$105,9 \pm 20,5$	$119,8 \pm 6$

* $p < 0,05$ между группами.

стве различий, вероятно, объясняется малочисленностью групп «ГПТ-». Однако в группе больных с ХБП 3–5-й стадий (численность группы «ГПТ-» – 20 пациентов) обнаружены достоверные различия по частоте анемии ($p = 0,001$). Средний уровень гемоглобина значимо выше у больных с нормальным уровнем иПТГ в группах больных с ХБП 3, 4 и 3–5-й стадий. Отсутствие различий в группах больных с ХБП 5-й стадии, возможно, обусловлено малочисленностью группы «ГПТ-».

Корреляционный анализ установил обратную связь между иПТГ и гемоглобином крови ($r = -0,36$, $p = 0,036$ у больных с ХБП 3-й стадии; $r = -0,44$, $p = 0,016$ у больных с ХБП 4-й стадии). У больных с ХБП 5-й стадии подобной корреляционной зависимости не обнаружено, возможно, это объясняется тем, что по мере прогрессирования почечной недостаточности формируются и усиливаются другие механизмы анемии и роль ГПТ в ХБП 5-й стадии становится менее значимой. Гиперпаратиреоз увеличивает риск развития нефрогенной анемии в 8,76 раза (95% ДИ 3,04–25,07).

Интересно, что достоверная корреляционная зависимость обнаруживается и между иПТГ и количеством тромбоцитов крови в общей группе больных с ХБП 3–5-й стадий: $r = -0,21$, $p = 0,03$.

Взаимозависимости между иПТГ и уровнем ферритина, фолиевой кислоты, витамина B_{12} , трансферрина крови не выявлено. Это обстоятельство позволяет предположить прямое действие ПТГ на кроветворение.

Таким образом, создается впечатление, что у больных с додиализной почечной недостаточностью (ХБП 3-й и 4-й стадий) гиперпаратиреоз является значимым фактором развития анемии. Вероятно, ПТГ оказывает ингибирующее влияние на кроветворение.

По мере прогрессирования почечной недостаточности формируются и усиливаются другие механизмы анемии, и в терминальной стадии почечной недостаточности роль ГПТ становится менее значимой.

Исследование участия ГПТ в генезе артериальной гипертензии (АГ) у больных с додиализными стадиями ХБП выявило противоречивые данные. Корреляционной связи между этими двумя проявлениями почечной недостаточности – вторичным ГПТ и нефро-

генной АГ не обнаружено. Диастолическое АД было достоверно выше у больных с ГПТ, при этом пациенты с разными стадиями ХБП с ГПТ и нормальным значением ПТГ существенно не различались по частоте АГ и средним показателям САД и ДАД, однако диастолическое АД достоверно выше у больных с ГПТ в общей группе (у больных с ХБП 3–5-й стадий, $p = 0,03$). (табл. 4). Выявляется тенденция меньшей выраженности АГ у больных с нормальным уровнем ПТГ в крови.

В литературе обсуждаются возможные механизмы влияния ПТГ на уровень АД: повышение внутриклеточного кальция, нарушение функции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличение активности симпат-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы [5].

Отсутствие четкой взаимосвязи ГПТ и АГ свидетельствует, на наш взгляд, о сложном патогенезе АГ у больных с почечной недостаточностью.

Вторичный ГПТ считается одним из факторов риска дислипидемии у больных с почечной недостаточностью [11]. Необходимо отметить, что типичным для выраженной почечной недостаточности является обнаружение гипертриглицеридемии в комбинации с низким уровнем ЛПВП, гиперхолестеринемия встречается редко [1]. Накопление ТГ и липопротеидов с высоким содержанием ТГ может быть связано с ростом аполипопротеина С-III, являющегося ингибитором липопротеинлипазы, участвующей в гидролизировании ТГ [1]. Возможно участие ПТГ в ингибции липопротеинлипазы в жировой ткани и стенках сосудов и печеночной липазы [8].

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу участия ПТГ в развитии дислипидемии у больных с ХБП 3–5-й стадий. Так, больные с ГПТ характеризуются более высоким уровнем триглицеридемии по сравнению с больными с нормальным показателем ПТГ в крови ($2,3 \pm 0,9$ против $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$). Гиперпаратиреоз увеличивает риск развития гипертриглицеридемии в 9,3 раза (95% ДИ 1,1–93,0, $p = 0,014$). Возможно, через участие в формировании дислипидемии ГПТ способствует повышению риска сердечно-сосудистой патологии у больных с ХЗП.

Таблица 4

Сравнительный анализ артериальной гипертензии у больных с ГПТ («ГПТ+») и нормальным уровнем ПТГ в крови («ГПТ-») при ХБП разных стадий

Признак	ХБП 3-й стадии (n = 35)		ХБП 4-й стадии (n = 30)	
	ГПТ+ (n = 22)	ГПТ- (n = 13)	ГПТ+ (n = 25)	ГПТ- (n = 5)
Доля больных с АГ, абс. (%)	21 (95,5)	12 (92,3)	21 (84,0)	5 (100)
Доля больных с АГ 1-й степени, абс. (%)	4 (18,2)	3 (23,1)	1 (4)	2 (40)
Доля больных с АГ 2-й степени, абс. (%)	7 (31,8)	6 (46,2)	10 (40)	1 (20)
Доля больных с АГ 3-й степени, абс. (%)	10 (45,5)	3 (23,1)	10 (40)	2 (40)
Среднее САД, мм рт. ст. (M ± SD)	173,2 ± 35,9	158,5 ± 18,2	172,8 ± 40,6	174 ± 46,1
Среднее ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	103 ± 16,2	95,4 ± 6,6	101,7 ± 18,2	98 ± 8,3

* $p < 0,05$ между группами «ГПТ+» и «ГПТ-».

Сравнительный анализ групп «ГПТ+» и «ГПТ-» обнаружил, что доля больных с повышенным уровнем СРБ значительно больше в группе «ГПТ+». Так, повышенное значение СРБ крови определяется у 10 (45,4%) пациентов с «ГПТ+» и у 1 (7,7%) пациента с «ГПТ-» в группе больных с ХБП 3-й стадии ($p = 0,05$). Среди больных с ХБП 4-й и 5-й стадий, имеющих нормальный уровень ПТГ, не зарегистрировано ни одного пациента с повышенной концентрацией СРБ крови, в то время как среди больных ВГПТ высокий СРБ крови выявляется у 8 (32,0%) и 18 (46,1%) соответственно. В общей группе пациентов (ХБП 3–5-й стадий) доля больных с повышенным СРБ крови – 36 (41,9%) в «ГПТ+» и 1 (5%) в «ГПТ-» ($p = 0,003$). Существенно отличается и медиана значения СРБ у больных с ГПТ и нормальным уровнем ПТГ в крови (7,0 (2,5; 9,0) против 2,5 (1,1; 4,6), $p = 0,02$). Наличие связи между уровнем ПТГ и СРБ у больных с ХБП 3-й стадии ($r = 0,56$, $p = 0,017$) позволяет предположить участие ГПТ в формировании системной воспалительной реакции. Гиперпаратиреоз увеличивает риск повышения уровня СРБ крови в 5,0 раз (95% ДИ 1,07–49,5).

Известно, что состояние белково-энергетического обмена оказывает значительное влияние на выживаемость и заболеваемость больных с почечной недостаточностью [9]. Проанализировав лишь лабораторную составляющую оценки белково-энергетического обмена – содержание альбумина в крови – мы получили интересные результаты. Сравнимые группы больных: «ГПТ+» и «ГПТ-» – включают приблизительно одинаковое количество больных со сниженными показателями альбумина в крови, однако средний уровень альбумина крови значительно ниже в группе больных «ГПТ+» по сравнению с «ГПТ-» ($36,0 \pm 7,8$ против $42,2 \pm 6,9$ г/л, $p = 0,013$). Выявляется значимая корреляционная зависимость между иПТГ и уровнем альбумина крови: ХБП 3-й стадии – $r = -0,46$, $p = 0,08$; ХБП 4-й стадии – $r = -0,65$, $p = 0,006$; ХБП 5-й стадии – $r = -0,4$, $p = 0,002$. Складывается впечатление, что ГПТ оказывает негативное влияние на состояние белково-энергетического обмена на стадии выраженной почечной дисфункции (ХБП 4-й и 5-й стадий).

Таким образом, гиперпаратиреоз ассоциируется с нарушением гемопоэза, липидного и белкового обмена, формированием системной воспалительной реакции, более тяжелой артериальной гипертензией, тем самым определяя, наряду с другими факторами, прогноз больного с хронической болезнью почек. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости ранней диагностики, профилактики, адекватного лечения вторичного гиперпаратиреоза.

Литература

1. Ванер К. Метаболизм липидов при заболеваниях почек и почечной недостаточности. В кн.: Сборник материалов международной нефрологической конференции «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». М., 1998: 17–25.
2. Волгина Г.В. Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин. Нефрология и диализ 2000; 2 (1): 32–38.
3. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 116.
4. Неопалитанский В.Ю., Шило В.Ю., Александров Ю.К. и соавт. Анемия при вторичном гиперпаратиреозе. Анемия 2005; 4: 25–29.
5. Jespersen B, Fogo-Andersen N, Brock A. Parathyroid hormone in blood pressure and volum homeostasis in healthy subjects, hyperparathyroidism, liver cirrhosis and glomerulonephritis. A possible interaction with angiotention 11 and atrial natriuretic peptide. Scand J Clin Lab Invest 1994; 54: 531–541.
6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl): 1–266.
7. Levin A, Thompson C.R, Eitbier J, Carlisle E.J, Tobe S, Mendelsohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease. Impact of decline in hemoglobin. Am J Kidney Dis 1999; 34: 125–134.
8. London C.M., Drueke T.B. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1997; 51: 1678–1695.
9. Marcer R, Teruel J.L, de la Cal M.A, Gomes C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stalle haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2324–2331.
10. Pillai S, Birke D.D, Su M.J. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates the phosphatidyl-inositol signalling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C level. J Clin Invest 1995; 96: 602–607.
11. Schluter K.D., Piper H.M. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. Am J Physiol 1992; 263: 1739–1746.