

Зміни фосфорно-кальцієвого гомеостазу у хворих на артеріальну гіпертензію



Н.В. Губіна

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Губіна Наталія Василівна
к. мед. н., доц. кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії

76018, м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2
E-mail: natali.gubina.74@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
13 січня 2014 р.

Мета роботи — вивчити особливості динаміки фосфорно-кальцієвого гомеостазу та оцінити функцію нирок як органа-мішені у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II–III стадії.

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на ГХ II стадії (23 жінки і 17 чоловіків, середній вік — $(47,09 \pm 1,64)$ року) (I група), 34 хворих на ГХ III стадії (20 жінок і 14 чоловіків, середній вік — $(58,25 \pm 2,7)$ року) (II група) і 20 практично здорових осіб контрольної групи. В усіх хворих визначали рівень паратгормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ), кальцію та фосфору в сироватці крові. Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну в плазмі крові і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованою за формулою MDRD ($\text{мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$). Мікроальбумін у сечі ($\text{мкг}/\text{мл}$) визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати та обговорення. У хворих на ГХ II–III стадії виявлено порушення фосфорно-кальцієвого гомеостазу, на що вказує підвищений рівень ПТГ та КТ, гіпокальціємія, а також тенденція до гіперфосфатемії в міру зниження ШКФ та збільшення мікроальбумінурії.

Висновки. У хворих на ГХ II–III стадії в міру прогресування артеріальної гіпертензії зростає рівень ПТГ та КТ в сироватці крові, що супроводжується зниженням концентрації сироваткового кальцію, тимчасом як рівень фосфору зростає в міру зниження ШКФ та збільшення мікроальбумінурії, що є фактором прогресування ураження нирок при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, паратгормон, кальцитонін, кальцій, фосфор, нирки.

Глобальне медико-соціальне значення артеріальної гіпертензії (АГ) визначається підвищеним ризиком серцево- та цереброваскулярних ускладнень цього найпоширенішого неінфекційного захворювання. Механізми прогресування АГ тісно пов'язані з розвитком структурно-функціональних змін органів-мішеней, зокрема нирок [4]. Ураження нирок при АГ часто поєднуються з мікро- й макроальбумінурією, зниженням кліренсу креатиніну, ознаками гіпертрофії лівого шлуночка, атеросклеротичними змінами судинного русла, дисліпідемією та гіпертензивною ангіопатією очного дна. Гіпертензивна нефропатія посідає друге місце серед причин хронічної хвороби нирок, призводить до метаболічних порушень та нефросклерозу [5].

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень виникає в разі зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до рівня менше $90 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$, а за ШКФ менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ констатують втрату половини нормальної функції нирок, що означає високий ризик розвитку ниркових та серцево-судинних ускладнень, який зберігається, незважаючи на корекцію інших кардіоваскулярних чинників [2].

До порівняно ранніх маркерів, які вказують на залучення нирок у патологічний процес при есенціальній гіпертензії, належить мікроальбумінурія, підвищення екскреції із сечею β_2 -мікроглобуліну, N-ацетил-

глюкозамінідази, збільшення вмісту сечової кислоти в плазмі крові [8]. За даними дослідження MONICA, імовірність розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) за наявності мікроальбумінурії у 2,4 разу вища, ніж при нормоальбумінурії. Існує припущення, що мікроальбумінурія відображає порушену здатність нирок адекватно реагувати на надмірне надходження білка з їжею. Також відомі дані, згідно з якими вона слугує маркером дисфункції ендотелію ниркових судин. Наявність мікроальбумінурії у хворих на АГ — це незалежний чинник ризику ураження нирок, а також розвитку серцево-судинних ускладнень: мікроальбумінурія підвищує цей ризик більш ніж у 2 рази [11].

Зміни фосфорно-кальцієвого обміну — також один із виявів прогресивного ураження нирок при АГ. Результати багатьох досліджень показали, що порушення мінерального обміну і зниження функції нирок тісно пов'язані із серцево-судинною патологією, зокрема АГ, ІХС, інсультами, супроводжується ураженням кісткової тканини, а також зростанням частоти загальної кардіоваскулярної смерті на тлі ектопічної кальцифікації серцево-судинної системи [1]. До факторів, що призводять до прогресування АГ і, як наслідок, хронічної хвороби нирок, належить дисбаланс сироваткового рівня фосфору (Р), кальцію (Са), коливання вмісту паратгормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ) у крові, зниження продукції вітаміну D, підвищення рівня фактора росту фібробластів-23. Водночас у міру прогресування ураження нирок при АГ можливі порушення фосфорно-кальцієвого обміну [3].

Мета роботи — вивчити особливості динаміки фосфорно-кальцієвого гомеостазу та оцінити функцію нирок як органа-мішені у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II—III стадії.

Матеріали та методи

Дослідження здійснено на базі кардіологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні. Есенціальну АГ діагностували згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим» та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004) і Європейського товариства кардіологів (2013) на підставі скарг та об'єктивних ознак ушкодження органів-мішеней. Критеріями вилучення з дослідження були гострі запальні захворювання, серцева недостатність ІБ—III за класифікацією М.Д. Стражеска — В.Х. Василенка, захворювання щитоподібної і прищитоподібних залоз, цукровий діабет, симптоматична АГ, важка супутня пато-

логія та незгода пацієнта на участь у дослідженні. Обстежено 40 хворих на ГХ II стадії (23 жінки і 17 чоловіків, середній вік — $(47,09 \pm 1,64)$ року) (I група), 34 хворих на ГХ III стадії (20 жінок і 14 чоловіків, середній вік — $(58,25 \pm 2,7)$ року) (II група) і 20 практично здорових осіб контрольної групи (КГ). Поряд із загальноклінічними методами обстеження в усіх хворих визначали рівень ПТГ методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США) з використанням набору реагентів I-PTH ELISA KIT (США). Рівень КТ визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США) з використанням набору реагентів CALCITONIN EIA KIT (США). Рівень Са в сироватці крові досліджували за допомогою набору «Кальцій-Arsenazo» (Іспанія), неорганічного Р — за допомогою набору Phosphomolybdate/uv (Іспанія) на спектрофотометрі «Спекорд М-40». Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну в плазмі крові і ШКФ, розрахованою за формулою MDRD ($\text{мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$). Мікроальбумін у сечі визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США) за допомогою набору 108-ORG 5MA, Micro-Albumin (Німеччина).

Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою прикладного пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel.

Результати та обговорення

У хворих на АГ виявлено достовірні зміни кількості КТ в сироватці крові. Зокрема, його рівень у пацієнтів з АГ II стадії був у 3,1 разу ($(100,33 \pm 10,62)$ пг/мл), а у хворих на АГ III стадії — у 2 рази вищий ($(65,85 \pm 6,79)$ пг/мл; $p < 0,05$), ніж у здорових осіб ($(31,9 \pm 5,86)$ пг/мл; $p_{1,2} < 0,05$). Рівень ПТГ у пацієнтів усіх груп не перевищував меж норми, але у хворих на ГХ III стадії був достовірно вищим ($(34,1 \pm 4,48)$ пг/мл; $p < 0,05$), ніж в обстежених із ГХ II стадії ($(27,09 \pm 4,47)$ пг/мл) (у здорових $(22,15 \pm 3,31)$ пг/мл). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень R. Fassett та співавт. (2011) [12], які встановили підвищення рівня ПТГ і КТ в експериментальних тварин та у хворих із генетично зумовленою АГ.

Підвищення рівня ПТГ супроводжувалося зниженням вмісту позаклітинного Са та зростанням концентрації Р в сироватці крові. Концентрація загального Ca^{2+} у сироватці крові у хворих на ГХ різних стадій була стабільною ($(2,27 \pm 0,01)$ ммоль/л при II стадії, $(2,27 \pm 0,02)$ ммоль/л при III стадії), але достовірно нижчою від показника у здорових осіб ($(2,38 \pm 0,02)$

ммоль/л; $p < 0,01$) на 4,8 %. Початкові вияви порушень кальцієво-фосфорного гомеостазу при АГ — зниження здатності нирок до екскреції фосфатів на тлі їх практично незмінного всмоктування в кишечнику внаслідок зменшення маси нефронів, що функціонують [9]. В обстежених хворих рівень Р в сироватці крові зростав до $(1,24 \pm 0,02)$ ммоль/л при II стадії і до $(1,28 \pm 0,03)$ ммоль/л при III стадії та перевищував показник здорових осіб $((1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л) на 12,1 і 14,9 % відповідно ($p_{1,2} < 0,05$). У хворих на ГХ II стадії між рівнем КТ і Р спостерігався середній прямий ($r = 0,47$; $p < 0,05$), а в пацієнтів із ГХ III стадії — слабкий ($r = 0,39$; $p > 0,05$) кореляційний зв'язок.

Наші дані узгоджуються з результатами досліджень, в яких було виявлено, що рівень Р в межах верхніх значень норми передував значному підвищенню ризику кальцифікації коронарних артерій, АГ, коронарній смерті [6]. Підвищення рівня Р слугує фактором, який сприяє зростанню продукції ПТГ та компенсаторно посилює екскрецію фосфатів із сечею, одночасно стимулюючи вихід Са з кісток і збільшення синтезу вітаміну D. Однак гіперкальціємія не настає, оскільки вона контролюється КТ, який також посилює секрецію Р [13]. Аналіз дослідження DOPPS показав, що ризик серцево-судинної смертності істотно зростав при рівнях Р менше 2,5 мг/дл (0,7 ммоль/л) та більше 6,5 мг/дл (2,1 ммоль/л). Так, у Фремінгемському дослідженні за участю 3368 обстежених з нормальною функцією нирок, яких спостерігали протягом 20 років, виявлено прямий зв'язок між рівнем Р сироватки та переліченими раніше кардіоваскулярними подіями.

ШКФ у хворих на ГХ II та III стадії прогресивно знижувалася $((68,44 \pm 2,16)$ і $(54,42 \pm 2,48)$ мл/(хв · 1,73 м²) відповідно) порівняно зі здоровими людьми $((91,3 \pm 2,24)$ мл/(хв · 1,73 м²); $p_{1,2} < 0,01$) на 14,1 і 29,5 % відповідно, що свідчить про ураження нирок як органів-мішеней. У міру зниження ШКФ відмічалася тенденція до підвищення рівня Р в сироватці крові хворих на ГХ II стадії ($r_1 = -0,38$) та достовірне зростання його вмісту в обстежених хворих на ГХ III стадії ($r_2 = -0,51$; $p < 0,05$). При ГХ II стадії кореляційних зв'язків між зростанням рівня КТ та зниженням ШКФ не встановлено, а при III стадії спостерігався слабкий зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,3$), що свідчить про зниження секреторної функції каналцевого апарату нирок. Зниження ШКФ можна вважати наслідком гіперфільтрації, яка є основним неімунним механізмом прогресування гіпертензивної нефропатії [7]. За даними G.A. Block та співавт. (2009) [10], прогресивне зменшення ШКФ нижче 60 мл/(хв · 1,73 м²) призводить до значного порушення електролітного гомеостазу організму.

Маркером гіпертензивного й атеросклеротичного ушкодження нирок як органа-мішені при есенціальній АГ, що має прогностичне значення для мозкової й серцево-судинної захворюваності та смертності, виступає мікроальбумінурія. У 25 % хворих КГ виявлено нормоальбумінурію $((13,83 \pm 1,49)$ мкг/мл). В обстежених хворих з АГ II стадії мікроальбумінурію встановлено у 50 % $((29,5 \pm 1,74)$ мкг/мл), а у хворих на АГ III стадії — у 73,5 % $((35,5 \pm 2,08)$ мкг/мл); її рівень прогресивно та достовірно зростав зі збільшенням стадії захворювання ($p < 0,05$).

У міру зниження ШКФ рівень мікроальбумінурії демонстрував тенденцію до підвищення у хворих на ГХ II стадії ($r_1 = -0,39$) та достовірно зростав в обстежених пацієнтів з ГХ III стадії ($r_2 = -0,56$; $p < 0,05$). Згідно зі звітом Американської асоціації серця за 2008 р., приблизно у 30–40 % усіх хворих на АГ спостерігається мікроальбумінурія, імовірність наявності якої визначається тривалістю та ступенем тяжкості гіпертензії. Існують дані, що вказують на ще більшу поширеність мікроальбумінурії у хворих на АГ (до 72 %), що, очевидно, залежить від тривалості й тяжкості АГ, а також від наявності супутніх захворювань та інших чинників ризику [14].

Висновки

У хворих на гіпертонічну хворобу II–III стадії виявлено порушення фосфорно-кальцієвого гомеостазу, на що вказує підвищений рівень паратгормону та кальцитоніну, гіпокальціємія, а також тенденція до гіперфосфатемії в міру зниження швидкості клубочкової фільтрації та збільшення мікроальбумінурії, що є фактором прогресування ураження нирок при артеріальній гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень. Необхідна уніфікація методів ранньої діагностики і профілактики порушень мінерального та кісткового обміну у хворих із гіпертензивною нефропатією. Вимагають детального вивчення гендерні особливості структурних змін судинного русла нирок та роль морфогенетичних білків — FGF-23 та Клото в регуляції фосфорно-кальцієвого обміну. Необхідна розробка стратегії корекції кальцій-фосфатних порушень, також вимагають подальшого вивчення ефективність нових антигіпертензивних препаратів і препаратів, що нормалізують ліпідний, фосфорно-кальцієвий, пуриновий обміни та еритропоез, призводять до зниження серцево-судинної смертності та загальної смертності таких хворих і покращення якості їх життя.

Список літератури

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфилтрация у больных артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования // Тер. арх.— 2009.— № 8.— С. 24—30.
2. Власенко М.А., Чучелина О.А., Годлевская О.М. и др. Нефропротекция при хронических заболеваниях почек и принципы продления додиализного периода // Междунар. мед. журн.— 2011.— № 3 (67).— С. 101—105.
3. Волгина Г.В. Современные стратегии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек // Клиническая нефрология.— 2013.— № 2.— С. 38—40.
4. Давидович О.В., Кашковський Д.О., Лихацька Г.В. Артеріальна гіпертензія при хронічних захворюваннях нирок // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.— 2012.— № 2 (17).— С. 56—58.
5. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность.— Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010.— 200 с.
6. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III—V стадий // Клиническая нефрология.— 2011.— № 1.— С. 58—68.
7. Николаев А.Ю. Достоинства и недостатки нефропротективной стратегии // Лечащий врач.— 2013.— № 8.— С. 15—17.
8. Оганезова Л.Г. Почечная функция у кардиологических больных: оптимальные методы оценки // Кардиология сегодня.— 2012.— № 1.— С. 5—6.
9. Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Архипов Е.В. О факторах риска, особенностях течения и критериях диагностики ишемической болезни почек у больных ишемической болезнью сердца // Архив внутренней медицины.— 2013.— № 5 (13).— С. 16—20.
10. Block G.A., Persky M.S., Keeteler M.A. A randomized double-blind pilot study of serum phosphorus normalization in chronic kidney disease: a new paradigm for clinical outcomes studies in nephrology // Hemodial. Int.— 2009.— Vol. 13.— P. 360—362.
11. Eddington H., Heal J.G. Clinical management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in dialysis patients // NDT Plus.— 2009.— Vol. 2.— P. 267—272.
12. Fassett R., Venuthurupalli S.K., Gobe G.C. Biomarkers in chronic kidney disease // Kidney Int.— 2011.— Vol. 80.— P. 806—821.
13. Hruska K. A., Mathew S., Lund R. Hyperphosphatemia of Chronic kidney disease // Kidney Int.— 2009.— Vol. 74 (2).— P. 148—157.
14. Moe S. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease — mineral and bone disorder // Kidney Int.— 2009.— Vol. 76 (Suppl. 113).— P. 11—30.

Н.В. Губина

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

Изменения фосфорно-кальциевого гомеостаза у больных с артериальной гипертензией

Цель работы — изучить особенности динамики фосфорно-кальциевого гомеостаза и оценить функцию почек как органа-мишени у больных гипертонической болезнью (ГБ) II—III стадий.

Материалы и методы. Обследованы 40 больных ГБ II стадии (23 женщины и 17 мужчин, средний возраст — $(47,09 \pm 1,64)$ года) (I группа), 34 больных ГБ III стадии (20 женщин и 14 мужчин, средний возраст — $(58,25 \pm 2,7)$ года) (II группа) и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. У всех больных определяли уровень паратгормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), кальция и фосфора в сыворотке крови. Функциональное состояние почек оценивали по уровню креатинина в плазме крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD ($\text{мл}/(\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$). Микроальбумин в моче ($\text{мкг}/\text{мл}$) определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. У больных ГБ II—III стадии выявлены нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, на что указывает повышенный уровень ПТГ и КТ, гипокальциемия, а также тенденция к гиперфосфатемии по мере снижения СКФ и увеличения микроальбуминурии.

Выводы. У больных ГБ II—III стадии по мере прогрессирования артериальной гипертензии возрастает уровень ПТГ и КТ в сыворотке крови, что сопровождается снижением концентрации сывороточного кальция, в то время как уровень фосфора возрастает по мере снижения СКФ и увеличения микроальбуминурии, что является фактором прогрессирования поражения почек при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, паратгормон, кальцитонин, кальций, фосфор, почки.

N.V. Hubina

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Change of calcium phosphorus homeostasis in patients with essential arterial hypertension

Objective. To study the characteristics of the dynamics of changes of calcium phosphorus homeostasis and perform assessment of renal function as target organ damage in patients with essential hypertension (EH) of II—III stages.

Materials and methods. The examinations involved 40 patients with stage II essential hypertension (23 women and 17 men) (mean age — (47.09 ± 1.64) years) (group I), 34 patients with stage II EH (20 women and 14 men) (average age — (58.25 ± 2.7) years) (group II), and 20 healthy subjects (control group). All the patients underwent determination of the levels of parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), calcium and phosphorus in the blood serum. The functional renal state was assessed by creatinine level in blood plasma and glomerular filtration rate (GFR), calculated by the formula MDRD ($\text{ml}/\text{hr}/1.73 \text{ m}^2$). Determination of microalbumin in urine (mg/ml) was performed with ELISA.

Results and discussion. The violations of calcium phosphorus homeostasis were defined in patients with II—III stage EH, which became apparent via elevated levels of parathyroid hormone and calcitonin, hypocalcemia and hyperphosphatemia, as well as in the trend toward decreased glomerular filtration rate and increased microalbuminuria.

Conclusions. The blood levels of calcitonin, parathyroid hormone increase in patients with II—III stage EH with the progression of the arterial hypertension, with the accompanied decrease of the serum calcium levels, whereas phosphorus levels increase with the decreasing of glomerular filtration rate and increasing of microalbuminuria, which serves as a factor of the renal damage progression at hypertension.

Key words: hypertension, parathyroid hormone, calcitonin, calcium, phosphorus, kidneys.