© Мартинюк Л.П., Ружицька О.О., 2011

УДК 616.61-036.12-78]-008.9

Л.П. МАРТИНЮК, О.О. РУЖИЦЬКА

ПОКАЗНИКИ КАЛЬЦІЄ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

MARTYNYUK L.P., RUZHYTSKA O.O.

INDICES OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, WHO RECEIVE PROGRAM HEMODIALYSIS

Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського

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

Резюме. *Нарушения кальцие-фосфорного обмена и развитие вторичного гиперпаратиреоза принадлежат к частым осложнениям, которые развиваются у больных с хроническими болезнями почек, которые находятся на программном гемодиализе. Проведено изучение показателей кальцие-фосфорного обмена у 96 больных с хроническими болезнями почек, которые получают лечение программным гемодиализом. Установлено, что у большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, уровни кальция, фосфора и паратгормона крови не соответствуют целевым уровням согласно NKF-K/DOQI 2003; вторичный гиперпаратиреоз у обследованных больных определяется существенно чаще, чем у пациентов стран Западной и Центральной Европы, Турции, США и Японии, преобладают тяжелая и крайне тяжелая степени тяжести вторичного гиперпаратиреоза; которые чаще сопровождаются гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Обнаруженные нарушения требуют регулярного контроля показателей кальцие-фосфорного обмена, более широкого использования некальцийсодержащих фосфат-биндеров и активных метаболитов витамина Д в данных больных.*

Summary. *The disturbances of calcium-phosphorus metabolism and secondary hyperparathyroidism belong to frequent complications which develop in patients with chronic kidney disease on program hemodialysis. The indexes of calcium-phosphorus metabolism were studied in 96 patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment program. The data were compared with the results of similar foreign researches. It was found that the calcium, phosphorus and PTH blood levels do not correspond to the target levels according to NKF-K/DOQI 2003 in most hemodialysis patients. The secondary hyperparathyroidism is found more frequently in examined patients than in similar patients in Western and Central Europe, Turkey, USA and Japan. The cases of severe and extremely severe secondary hyperparathyroidism prevailed among the patients. Secondary hyperparathyroidism is most frequently accompanied by hypercalcemia and hyperphosphatemia. Found disturbances require the regular control of calcium-phosphorus metabolism indexes and more wide usage of noncalcium-containing phosphate-binders and active metabolite of vitamin D in this population of patients.*

Вступ. Хронічні хвороби нирок (ХХН) є важливою проблемою сучасної медицини, що зумовлено невпинним зростанням кількості хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), швидким прогресуванням хвороби, частими ускладненнями, високовартісним лікуванням [3]. На кінцевих етапах розвитку ХНН вимагає використання замісних методів лікування, таких як гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз, а також трансплантації нирок, що суттєво продовжують тривалість життя даного контингенту хворих, але повністю не вирішують питань відновлення порушеного гомеостазу.

Мартинюк Лілія Петрівна
тел.: (0 352) 52 58 07

До частих ускладнень, які розвиваються у гемодіалізних хворих належать порушення кальціє-фосфорного обміну та розвиток вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), що призводить до виникнення ренальної остеодистрофії, позаскелетної кальцифікації, порушення нервово-м'язевої передачі, дисфункції клітин кісткового мозку [6].

При ХНН виникає різке зменшення активаторів функції остеобластів та різке підвищення концентрації їх супресорів, а також збільшення резистентності кістки до дії паратгормону (ПТГ). Внаслідок цього, для забезпечення адекватного кісткового ремоделювання необхідно, щоб рівень ПТГ в 1,5-2,5 рази перевищував нормальні значення. Згідно з рекомендаціями K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 2003, для підтримання нормального метаболізму кісткової тканини необхідні цільові рівні іПТГ, кальцію та фосфору, які залежать від

стадії ХХН [4]. Для пацієнтів із термінальною стадією ХХН цільовий рівень ПТГ становить 150-300 пг/мл, фосфору – 1,13-1,78 ммоль/л, кальцію - 2,1-2,37 ммоль/л, Са×Р продукту – менше 4,4 ммоль^2/л^2.

В дослідженням останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівні ПТГ, Са, Р, Са×Р продукту тісно корелюють із зростанням смертності гемодіалізних пацієнтів [5, 8]. Так, згідно з даними Floege J та ін. [5], у пацієнтів із рівнем ПТГ більше 600 пг/мл, ризик смертності зростає вдвічі, порівняно із пацієнтами, в яких рівень ПТГ знаходиться в цільових межах. Водночас, особи із рівнем ПТГ нижче 75 пг/мл мають ризик смертності вищий на 50 % [5].

Метою дослідження було вивчення показників кальціє-фосфорного обміну у хворих із хронічними хворобами нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», визначення відповідності даних показників цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF K/DOQI 2003 та порівняння отриманих даних з результатами аналогічних світових досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

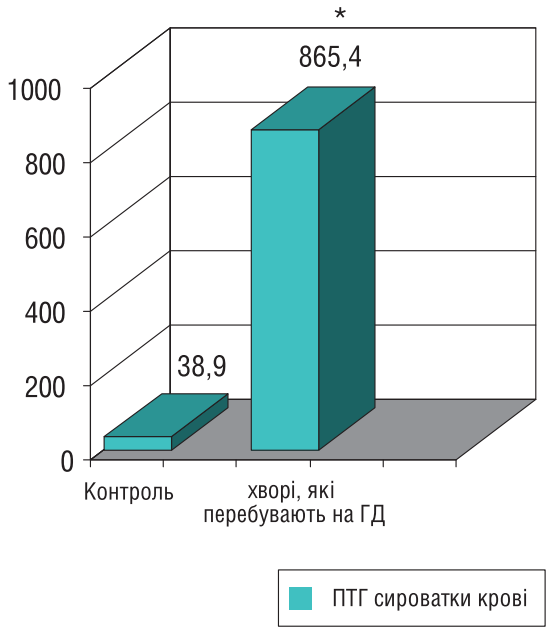
Обстежено 96 пацієнтів із хронічними хворобами нирок (ХХН), які знаходилися на лікуванні програмним ГД у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Середній вік обстежених – (48,98±1,26) років, середня тривалість лікування ГД – (3,58±0,32) років. Серед обстежених 50 (52 %) чоловіків та 46 (48 %) жінок. Всі пацієнти обстежені за стандартизованою методикою, загальноприйнятою для нефрологічного хворого. Вивчалися вміст загального кальцію, кальцію, скорегованого на рівень альбуміну (Сакор), а також рівні неорганічного фосфору та інтактного паратгормону (іПТГ) в сироватці крові. Визначення іПТГ проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментно-підсилений «двоступеневий» сендвіч-тип імуноаналізу. Отримані результати порівняно із цільовими рівнями іПТГ для пацієнтів із термінальною стадією ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003. ВГПТ вважали легким, якщо рівень ПТГ у досліджуваного хворого перевищував верхню межу цільового значення у 1,1-2 рази, середньої тяжкості – в 2,1-3,3 рази, тяжкий – у 3,4-6,7 рази, вкрай тяжкий – понад 6,7 раз. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-4,5 години) на апаратах Gambro та Innova фірми «Gambro» (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт KT/V) складала не менше 1,25.

Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми «Statistica 6.0». Використовували описову статистику з вивченням середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (d). Для порівняння середній величин в двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стьюдента. Різницю вважали достовірною при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі результатів було виявлено, що рівень ПТГ коливався у межах від 2 до 4117,6 пг/мл, середній рівень складав (865,39±105,81) пг/мл. В контрольній групі рівень ПТГ коливався в межах від 20,1 до 62,6 пг/моль, середнє значення (38,88±3,23) пг/мл. Значимість різниці між основною і контрольною групами p=0,00055 (рис. 1).



* - достовірність різниці показника із контролем p<0,01

Рис. 1. Рівень ПТГ у сироватці крові у хворих на гемодіалізі, порівняно із контрольною групою

Рівні загального кальцію, фосфору та кальцію, скорегованого на рівень альбумін, було визначено у 71 пацієнта. Середній рівень загального Са у діалізних хворих становив (2,21±0,016) ммоль/л, Р – (2,05±0,077) ммоль/л, $Ca_{кор}$ – (2,24±0,08) ммоль/л, Са×Р продукту – 4,5±0,174 ммоль/л. У контрольній групі рівень загального Са становив (2,39±0,024) ммоль/л, Р – (1,20±0,037) ммоль/л, $Ca_{кор}$ – (2,28±0,078) ммоль/л, Са×Р продукту – 2,86±0,092 ммоль^2/л^2. Рівні загального Са були достовірно нижчими, а Р та Са×Р продукту – достовірно вищими, ніж у контрольній групі. Результати аналізу показників кальціє-фосфорного обміну сумовано в табл. 1.

Таблиця 1.

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із хронічними хворобами нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі

Показник	Діалізні пацієнти	Контроль	p
ПТГ, пг/мл	865,39±105,81	38,88±3,23	0,00055
Ca, ммоль/л	2,21±0,016	2,39±0,024	0,000001
P, ммоль/л	2,05±0,077	1,20±0,037	0,000000
$Ca_{кор}$, ммоль/л	2,24±0,08	2,28±0,078	0,2292
Ca×P, ммоль²/л²	4,5±0,174	2,86±0,092	0,000004

Примітка: P – достовірність різниці із контролем

У таблиці 2 наведені результати аналізу відповідності рівнів $Ca_{кор}$, P, Ca×P та ПТГ сироватки крові обстежених пацієнтів цільовим рівням згідно рекомендацій NKF-K/DOQI 2003.

Таблиця 2.

Відповідність рівнів $Ca_{кор}$, P, Ca×P та ПТГ сироватки крові у пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі, цільовим рівням згідно NKF-K/DOQI 2003

Показник	Кількість обстежених, в яких показник							
	відповідає цільовим рівням		нижче цільових рівнів		P_1	вище цільових рівнів		P_2
	абс.	%	абс.	%		абс	%	
Ca кор	10	14	19	27	p>0,05	41	58	p<0,01
P крові	24	34	2	4	p<0,01	44	62	p<0,01
Ca×P	40	56	–	–		31	44	p>0,05
ПТГ	13	13,6	27	28,1	p<0,05	56	58,3	p<0,01

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких показник нижче цільових рівнів та відповідає цільовим рівням;

2. P_2 – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких показник вище цільових рівнів та відповідає цільовим рівням.

Цільові рівні всіх 4 показників не були досягнуті в жодного обстеженого.

У більшості пацієнтів показники кальціє-фосфорного обміну не відповідали цільовим рівням (рис.2). Домінуючими порушеннями були гіперкальціємія, гіперфосфатемія, вторинний гіперпаратиреоз.

У 27 (28,1 %) хворих рівень ПТГ є нижчим цільового, що є предиктором розвитку ренальної остеодистрофії з низьким рівнем кісткового ремоделювання, а у 56 (58,3 %) обстежених рівень ПТГ значно перевищує 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 серецево-судинної кальцифікації, що є частою причиною летальності діалізних пацієнтів [6].

Залежно від ступеня тяжкості ВГПТ розподіл хворих був таким: легкий ступінь визначено в 11 (19,6 %) осіб, середньої тяжкості – у 19 (34 %) пацієнтів, тяжкий – у 14 (25 %) осіб, вкрай тяжкий – у 12 (21,4 %) обстежених (рис.3).

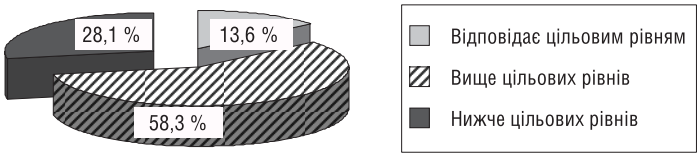


Рис. 2. Розподіл пацієнтів на гемодіалізі залежно від відповідності рівнів ПТГ цільовим рівням згідно K/DOQI 2003

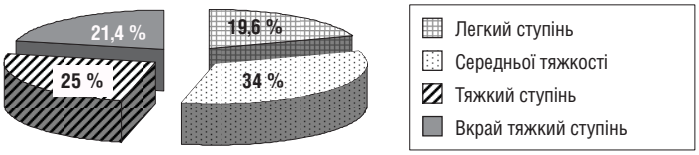


Рис. 3. Розподіл пацієнтів на гемодіалізі залежно від ступеня тяжкості ВГПТ

Обговорення результатів. Маштабним дослідженням, яке оцінювало відповідність показників Ca-P обміну і рівня ПТГ рекомендаціям K/DOQI, було дослідження DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), в якому двічі (DOPPS I в 1996-2001рр. і DOPPS II в 2002-2004рр. в 7 країнах (Франція, ФРН, Італія, Японія, Іспанія, Великобританія і США) були оцінені рівні ПТГ, P, Ca і Ca×P-продукту [7, 8]. Цільових рівнів ПТГ досягнуто у 21,4% пацієнтів в DOPPS I, і в 26,2% в DOPPS II, сироваткового фосфору відовідно у 40,8% и 44,4%, кальцію – у 40,5% и 42,5%, Ca×P продукту 56.6% і 61.4%. Лише в 4,6% и 5,5% осіб рівні всіх 4-х показників відповідали рекомендаціям K/DOQI. Результати досліджень суттєво не відрізнялися в різних країнах. У більшості обстежених виявлені вищі за цільові рівні фосфору (51.6% в DOPPS I, 46.7% в DOPPS II), кальцію (50.1%, 48.6%) та низький (<150 пг/мл) рівень ПТГ (52.9%, 47.5%). Доведено, що ризик загальної і кардіоваскулярної смертності безпосередньо залежить від кожного із вказаних чотирьох показників [8]. Те, що в другому дослідженні показники були кращими, свідчить про потенційні можливості покращання даних показників, якщо даній проблемі приділяти належну увагу [2].

Ще одне маштабне дослідження було проведено з 1 січня 2005 р. по 31 грудня 2006 р, до якого були включені 7970 гемодіалізних пацієнтів із 11 європейських країн (Чехія, Франція, Угорщина, Італія, Польща, Португалія, Іспанія, Словаччина, Словенія, Туреччина, Великобританія) [5]. Цільові рівні ПТГ виявлено у 27,7 % обстежених, нижче та вище цільового – у 38,1 % та 34,2 % осіб відповідно. Серед осіб із ВГПТ рівень ПТГ в межах 300-600 пг/мл було виявлено у 65,9 % осіб, більше 600 пг/мл – в 34,1 % осіб.

Згідно з даними Борисова О.В. (2006) [1], серед 450 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом в Центрі екстракорпоральної терапії «Фесфарм» в м. Москва, ПТГ відповідав цільовим рівням у 29 % обстежених, був нижче цільового – в 31 % осіб, вище цільового – в 40 % осіб. Рівень ПТГ в межах 300-450 пг/мл виявлено у 13 % всіх обстежених хворих, 450-800 пг/мл – у 16 % осіб, більше 800 пг/мл – в 11 % обстежених.

Згідно з даними Карловича М.В. (2009) [2], серед обстежених діалізних пацієнтів м. Мінська Ca був у межах цільових рівнів в 27,6 % обстежених, нижче цільового – у 11,2 % осіб, вище цільового – в 61,2 % осіб. Рівень P відповідав цільовим значенням у 21,8 % осіб, був нижче та вище цільових рівнів у 2,4 % та 75,9 % осіб відповідно. Рівень ПТГ відповідав рекомендаціям K/DOQI лише у 15,3 % осіб, частота виникнення відносного гіпопаратиреозу і вторинного гіперпаратиреозу становила 39,1 % і 45,6 % відповідно. ВГПТ легкого ступеня виявлено у 37,8 % осіб, середньої тяжкості – у 25,5 % обстежених, тяжкий та вкрай тяжкий ВГПТ визначено у 25,5 % і 11,2 % випадків відповідно. Тільки в 1,8 % випадків рівні всіх чотирьох параметрів (ПТГ, P, Ca, Ca×P-продукт) відповідали рекомендаціям K/DOQI.

Розподіл діалізних хворих у різних дослідженнях залежно від рівнів показників кальцієфосфорного обміну наведено на рис. 4-6.

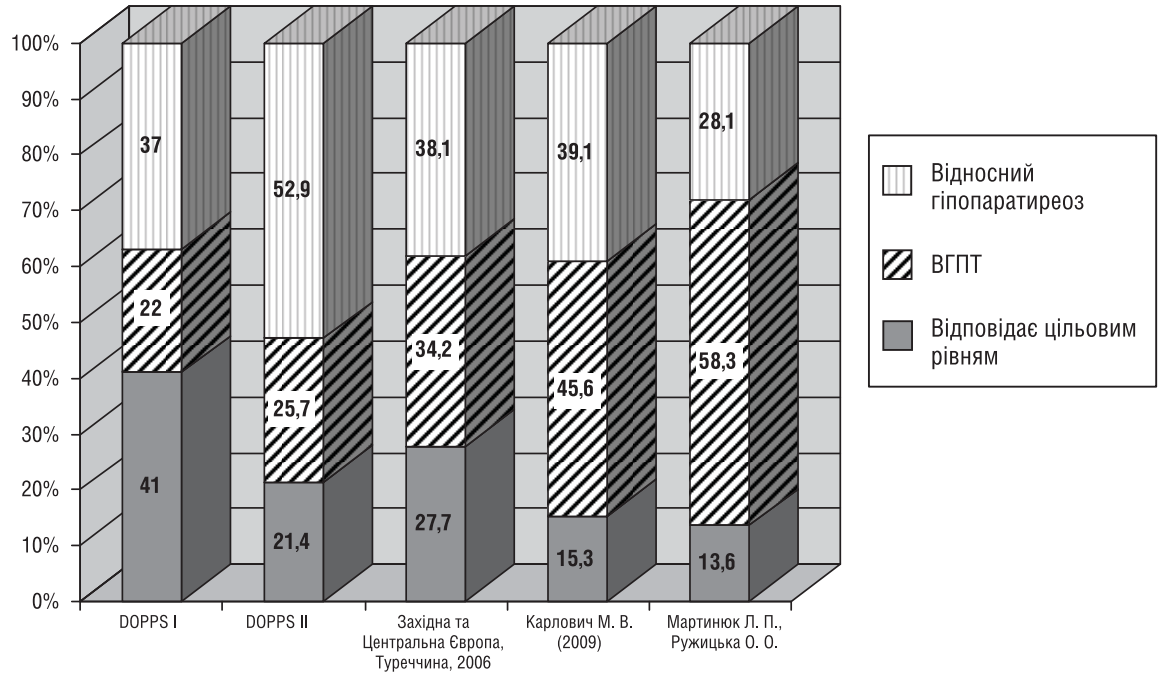


Рис. 4. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня ПТГ

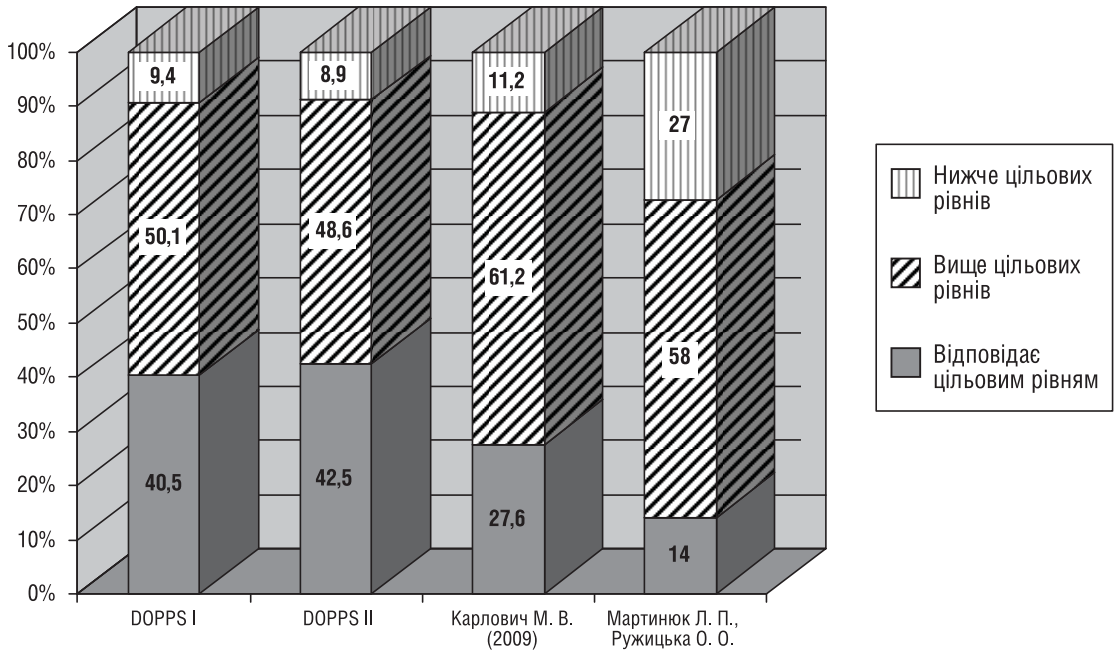


Рис. 5. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня кальцію

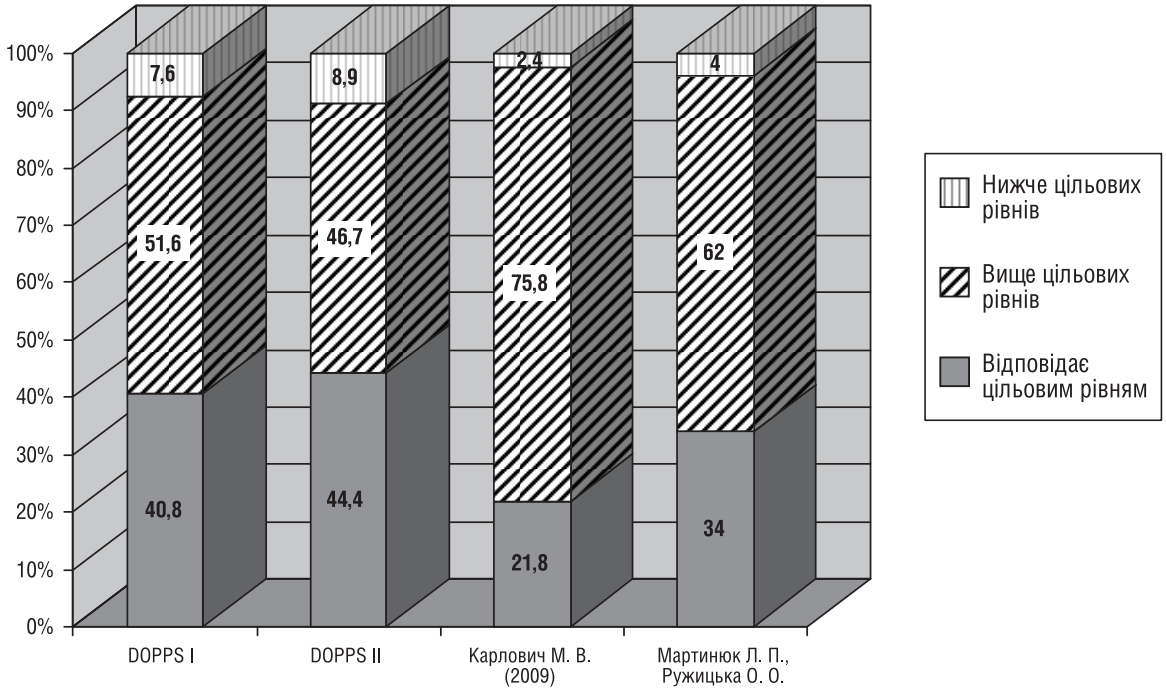


Рис. 6. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня фосфору

Згідно з наведеними даними, серед нами обстежених діалізних пацієнтів показники кальцієфосфорного обміну відповідали цільовим значенням значно рідше, а ВГПТ, гіперкальціємія та та гіперфосфатемія зустрічалися значно частіше, ніж у діалізних пацієнтів країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії. Частка осіб із цільовим рівнем ПТГ серед наших пацієнтів та хворих Білоруських діалізних центрів, отриманих Карловичем М.В., достовірно не відрізняється, проте ВГПТ зустрічається частіше в наших пацієнтів. Цільовий рівень

кальцію визначається рідше у наших пацієнтів, ніж у пацієнтів Білоруських діалізних центрів, однак частота гіперкальціємії достовірно не відрізняється. Рівень фосфору відповідає цільовим значенням частіше, а гіперфосфатемія зустрічається рідше у наших пацієнтів, ніж у хворих, обстежених Карловичем М.В.

У наших хворих ВГПТ легкого ступеня тяжкості зустрічається значно рідше, а тяжкого та вкрай тяжкого ступеня – частіше, ніж у діалізних пацієнтів країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, Росії. У нами обстежених пацієнтів ВГПТ легкого ступеня визначається рідше, а вкрай тяжкого ступеня – частіше, ніж у пацієнтів, отриманих Карловичем М.В.

На основі аналізу результатів можна зробити висновок, що показники кальціє-фосфорного обміну серед нами обстежених хворих значно відрізняються від даних показників діалізних хворих країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії та є наближеними до результатів обстеження хворих Білоруських діалізних центрів, отриманих Карловичем М.В.

На нашу думку, отримані результати можна пояснити недостатнім контролем рівнів ПТГ, Са та Р, недостатнім використанням некальцієвмісних фосфат-біндерів та активних метаболітів вітаміну Д для корекції виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

1. У більшості пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, рівень Са, Р та ПТГ крові не відповідають цільовим рівням згідно NKF-K/DOQI 2003, що зумовлює високу частоту кісткової патології та позаскелетної кальцифікації при ХНН та збільшує ризик смертності даного контингенту хворих.
2. ВГПТ визначається істотно частіше, ніж у пацієнтів країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії, переважають тяжкий та вкрай тяжкий ступені тяжкості ВГПТ, які частіше супроводжуються гіперкальціємією та гіперфосфатемією.
3. Виявлені порушення вимагають регулярного контролю рівнів Са, Р, ПТГ, більш широкого використання некальцієвмісних фосфат-біндерів та активних метаболітів вітаміну Д у хворих із ХНН, які лікуються гемодіалізом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов А. В. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д3 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.
2. Карлович Н.В. Нарушения функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальцевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н.В. Карлович // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. / учредитель: Белорусский государственный медицинский университет. – 2009. – N 2. – С. 58-62.
3. Хорошилов С. Е. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета / С. Е. Хорошилов, А. В. Никитин, Т. Ю. Очеченко // Клиническая фармакология. – 2010. - №1.
4. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. – National Kidney Foundation, 2003. – 75 p.
5. 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. Drueke, A. de Francisco, F. Kronenberg, D. Marcelli, J. Passlick-Deetjen, G. Schernthaner et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25.
6. Kevin J. Martin and Esther A. Gonz lez. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease / J. Martin Kevin and A. Gonz lez Esther// Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – №18. – P. 875 – 885.
7. Pisoni R.L. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology / R.L. Pisoni, B.W. Gillespie, D.M. Dickinson, K. Chen, M.H. Kutner, R.A. Wolfe // American Journal of Kidney Diseases. – 2004. – Nov. 44(3). – P. 7-15.
8. *Young E.W.* Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / E.W. Young et al. // Am J Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44 (2). – P. 34–38.
9. *Wei M.* K/DOQI guideline requirements for calcium, phosphate, calcium phosphate product, and parathyroid hormone control in dialysis patients: can we achieve them / M. Wei et al. // Int Urol Nephrol. - 2006. – Vol. 38(3–4). – P. 739–743.

Надійшла до редакції 07.06.2011
Прийнята до друку 24.06.2011.