

© Ружицька О.О., 2012

УДК 616.61-036.12-78-06:616.447-007.6

РУЖИЦЬКА О.О.

**ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ
НИРОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ**

RUZHYTSKA O. O.

***CHARACTERISTICS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC
KIDNEY DISEASE ON PROGRAM HEMODIALYSIS***

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського
(кафедра внутрішньої медицини №2)

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, паратгормон, хронічна хвороба нирок, програмний гемодіаліз.

Резюме. Проведен аналіз показателів кальцій-фосфорного обміну у 92 хворих з хронічною хворобою нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі. Установлено, що в більшості гемодіалізованих пацієнтів рівень ПТГ не відповідає цільовому значенню згідно рекомендацій NKF-K/DOQI 2003, а поширеність вторинного гіперпаратиреозу становить 62 %. Визначено вплив віку, статі, нозологічної форми первинного захворювання та тривалості лікування гемодіалізом на показники кальцій-фосфорного обміну.

Summary. The analysis of calcium-phosphorus metabolism indexes was done in 92 patients with chronic kidney disease who receive program hemodialysis. It has been established that PTH levels do not correspond to target levels according to NKF-K/DOQI 2003 in most hemodialysis patients, and the prevalence of secondary hyperparathyroidism is 62 %. The influence of age, gender, nosological form of the primary disease and duration of hemodialysis treatment on calcium-phosphorus metabolism indexes has been found.

Ружицька Оксана Олександрівна
тел.: (0 35) 227 33 36

ВСТУП. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) належить до частих ускладнень, які виникають у хворих із хронічними хворобами нирок (ХХН). ВГПТ характеризується підвищенням рівня паратгормону (ПТГ), гіперплазією парашитовидних залоз та порушенням кальціє-фосфорного обміну [7]. ВГПТ розвивається на ранніх стадіях

ХХН і прогресує при зниженні функції нирок [11]. Згідно з сучасною науковою думкою, найважливішими патогенетичними факторами розвитку ВГПТ є ретенція фосфатів, відносний або абсолютний дефіцит активних метаболітів вітаміну Д, зменшення кількості рецепторів вітаміну (VDR), зниження афінності кальцію до кальційчутливих рецепторів (CaR) парашитовидних залоз, резистентність скелету до кальціємімічної дії ПТГ [4].

Низкою досліджень доведено, що ПТГ, будучи уремичним токсином [7, 11], призводить до розвитку ренальної остеодистрофії, поза-скелетної кальцифікації, імунної дисфункції, анемії [7, 11, 14], що збільшує ризик кардіоваскулярної летальності та смертність пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю [7, 11, 12, 14]. Високий рівень ПТГ викликає розвиток ренальної остеодистрофії з високим рівнем кісткового ремоделювання [3]. При цьому знижується мінеральна щільність кістки, зменшується товщина кортикального шару і порушується її структурна інтеграція, що призводить до високої частоти переломів у хворих із 5-ю стадією ХХН [3].

Світові дослідження показують, що ризик розвитку ВГПТ не є однаковим у всіх гемодіалітичних пацієнтів. Пацієнти, нозологічною формою первинного захворювання яких є цукровий діабет (ЦД), мають нижчий ризик розвитку ВГПТ [12]. Дослідження останніх років демонструють, що у пацієнтів із ЦД, які знаходяться на регулярному гемодіалізі (ГД), спостерігається знижена секреція ПТГ [6, 8]. Згідно з даними Inaba M., тривалість терапії гемодіалізом та вік гемодіалітичних пацієнтів з або без ЦД можуть впливати на секрецію ПТГ [8].

Метою дослідження стало визначення поширеності ВГПТ серед гемодіалітичних пацієнтів, визначення впливу статі, віку, нозологічної форми первинного захворювання та тривалості лікування ГД на функцію парашитовидних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 92 пацієнти із ХХН, які перебували на прогамному ГД у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Діагноз ХХН верифіковано на основі скарг, анамнезу, даних клінічного та лабораторно-інструментального обстежень. Вік хворих коливався від 22 до 81 року і становив у середньому $(49,31 \pm 11,93)$ років (медіана 52 роки, нижній та верхній квартилі 42 і 58 років). Серед них було 48 (52,2 %) чоловіків та 44 (47,8 %) жінки. Пацієнти перебували на ГД від 1 місяця до 18 років, у середньому – $(3,9 \pm 3,28)$ років (медіана 3 роки, нижній та верхній квартилі 2 і 5 років). Нозологічною

формою первинного захворювання у 38 (41,3 %) пацієнтів був хронічний гломерулонефрит (ХГН), у 31 (33,7 %) осіб – хронічний пієлонефрит (ХПН), в 23 (25 %) пацієнтів – діабетична нефропатія (ДН). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Вивчалися вміст загального кальцію, 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 [5].

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 КТ/V) складала не менше 1,25.

Статистичну обробку даних виконано на персональному комп'ютері за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0 (Stat Soft, 2006). Вид розподілу оцінювався за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та його статистичну похибку (m). Опис змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів [25% та 75%]. Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням критерію Ст'юдента. При порівнянні показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, у двох незалежних групах використано U-критерій Манна-Уїтні (MW), трьох незалежних групах – критерій Краскала-Уїлліса (kKW) та медіанний тест (Mk). При достовірності міжгрупових відмінностей проводили попарні порівняння з використанням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинні порівняння. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводився непараметричним методом Спірмена. Для порівняння частотних величин використовували X²-критерій Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі результатів виявлено, що рівень ПТГ та P в обстежених хворих достовірно вищий, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), що представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД

Показник, концентрація у сироватці крові	Хворі із ХХН, які перебувають на ГД		Контрольна група		Z (для U-критерію)	P
	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75		
ПТГ, пг/мл	433,00	181,95; 859,3	36,00	25,15; 53,9	5,910	<0,001
Са, ммоль/л	2,38	2,19; 2,62	2,40	2,30; 2,47	0,115	0,877
Р, ммоль/л	2,12	1,66; 2,44	1,23	1,11; 1,33	6,476	<0,001

У табл. 2 наведені результати аналізу відповідності рівнів ПТГ сироватки крові обстежених пацієнтів цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003.

Таблиця 2

Відповідність рівнів ПТГ сироватки крові у пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі, цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003

Нозологічна форма первинного захворювання	Кількість обстежених, в яких паратгормон							
	відповідає цільовим рівням		нижче цільових рівнів		p1	вище цільових рівнів		p2
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
Хронічний гломерулонефрит	3	7,9	7	18,4	p>0,05	28	73,7	p<0,01
Хронічний пієлонефрит	8	25,8	1	3,2	p<0,05	22	71	p<0,01
Діабетична нефропатія	3	13,1	13	56,5	p<0,01	7	30,4	p>0,05
Всього	14	15,2	21	22,8	p>0,05	57	62	p<0,01

Примітки: 1. p1 – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких ПТГ нижче цільових рівнів та відповідає цільовим рівням.

2. p2 – кількістю обстежених, у яких ПТГ вище цільових рівнів та відповідає цільовим рівням

Рівень ПТГ відповідав цільовим рівням лише у 14 (15,2 %) осіб, перевищував цільовий рівень – у 57 (62 %) осіб, був нижче цільового – у 21 (22,8 %) особи. Отже, у більшості пацієнтів рівень ПТГ перевищував цільовий (p<0,01). При порівнянні часток пацієнтів із різними рівнями ПТГ виявлено, що у більшості пацієнтів із ХГН та ХПН рівні ПТГ перевищували цільовий

(p<0,01), а у більшості пацієнтів із ДН – були нижче цільового (p<0,01).

Достовірної різниці у кількості пацієнтів із ВГПТ залежно від статі не виявлено (p>0,05).

У таблицях 3 та 4 наведено аналіз показників кальціє-фосфорного обміну залежно від статі та нозологічної форми первинного захворювання відповідно.

Таблиця 3

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД залежно від статі

Показник, концентрація у сироватці крові	Чоловіки			Жінки			Z (для U-критерію)	P
	Кількість спостережень, n	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75	Кількість спостережень, n	Медіана, Ме	Квартілі 25; 75		
ПТГ, пг/мл	48	547,4	181,9; 856,0	44	390,45	180,95; 865,60	0,047	0,962
Са, ммоль/л	43	2,32	2,18; 2,55	40	2,43	2,21; 2,67	1,545	0,122
Р, ммоль/л	43	2,17	1,80; 2,57	40	1,95	1,59; 2,22	-2,078	0,037

Примітка: p – достовірність різниці між значеннями показників у хворих залежно від статі

У чоловіків рівень Р достовірно вищий, ніж у жінок (p<0,05). Достовірної різниці у рівнях ПТГ та Са залежно від статі не виявлено (p>0,05).

Таблиця 4

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із ХХН, які перебувають на ГД залежно від нозологічної форми первинного захворювання

Показник, концентрація у сироватці крові	Нозологічна форма первинного захворювання						Критерій Краскела-Уїлліса (kKW) і p		Медіанний тест (Mk) і p	
	ХГН, n=38		ХПН, n=31		ДН, n=23					
	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	Медіана, Ме	Квартилі 25; 75	kKW	p	Mk	p
ПТГ, пг/мл	696	246; 897	548	288; 879	141	47; 361	16,66	0,0002	13,22	0,0013
Са, ммоль/л	2,32	2,24; 2,68	2,43	2,20; 2,65	2,32	2,18; 2,43	1,907	0,3863	2,02	0,3647
Р, ммоль/л	2,14	1,66; 2,57	2,12	1,60; 2,38	2,01	1,70; 2,37	0,68	0,7131	0,10	0,9512

Достовірної різниці у рівнях Са та Р залежно від нозологічної форми первинного захворювання не виявлено ($p > 0,05$). При множинному попарному порівнянні рівнів ПТГ залежно від нозологічної форми первинного захворювання

із використанням критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні виявлено, що у хворих із ДН достовірно нижчий рівень ПТГ порівняно із хворими на ХГН ($Z=3,452$, $p=0,0172$) та ХПН ($Z=3,857$, $p=0,0168$), що представлено на рис. 1.

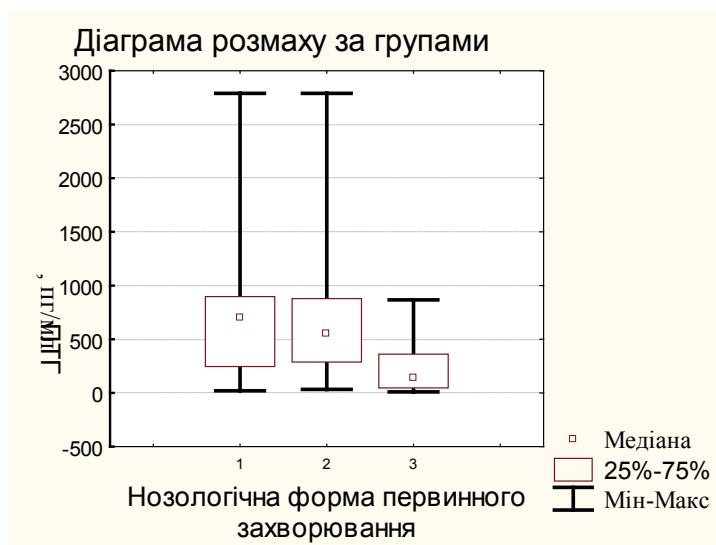


Рис. 1. Залежність рівня паратгормону від нозологічної форми первинного захворювання: 1 – група хворих із ХГН; 2 – група хворих із ХПН; 3 – група хворих із ДН

Кореляційної залежності між віком та рівнями ПТГ ($r=-0,065$, $p=0,54$), Са ($r=-0,022$, $p=0,85$) та Р ($r=-0,067$, $p=0,55$) не виявлено. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між тривалістю ГД та рівнями ПТГ ($r=0,211$, $p=0,044$) і фосфору ($r=0,237$, $p=0,032$). Між тривалістю ГД та рівнем Са відсутній достовірний кореляційний зв'язок ($r=0,049$, $p=0,66$). Кореляційної залежності рівня ПТГ від рівня Са не виявлено ($r=-0,015$, $p=0,893$). Існує слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПТГ та рівнем Р ($r=0,259$, $p=0,018$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Результати дослідження показали, що рівень ПТГ залежить від нозологічної форми первинного захворювання і є достовірно нижчим у пацієнтів із ДН, порівняно з хворими із ХГН та ХПН. Наші дані збігаються з результатами Борисова А. В. та ін. (2006), Inaba M. та ін. (2001) та Nasri H. та ін. (2008), згідно з яких, рівень ПТГ у пацієнтів із ЦД достовірно нижчий, ніж у пацієнтів без ЦД [1, 8, 13].

Нами не виявлено впливу статі на рівень ПТГ, що збігається з даними Карловича Н.В.,

однак згідно з даними Борисова А.В., ВГПТ у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків [1].

Наші результати свідчать про відсутність кореляційної залежності між віком та рівнем ПТГ, що збігається з даними Борисова А.В. (2006) [1]. В роботах Карловича Н.В. та ін. (2009), Lorenzo V. та ін. (2001), Mehrotra R. та ін. (2004) доведена зворотна кореляція між віком та рівнем ПТГ [2, 9, 10]. Згідно з даними Lorenzo V. та ін. (2001), існує зворотна достовірна кореляція між віком та рівнями ПТГ та Р, а також пряма кореляція між рівнем ПТГ та Р [9]. На думку вчених, низька концентрація Р пов'язана із зменшенням з віком споживання білків, що може сприяти відносно низькому рівню ПТГ у старших пацієнтів на гемодіалізі. Згідно з даними Mehrotra R. (2004), існує зворотна достовірна кореляція віку та рівнів ПТГ та Р, а зниження чутливості паращитовидних залоз скоріше пов'язане з накопиченням з віком уремічних токсинів, ніж зменшення вживання білків [10].

Результати, отримані Nasri H. та ін. (2008), Карлович Н.В. (2009), доводять, що існує слабка пряма кореляція між тривалістю ГД та рівнем ПТГ [2, 13], що збігається з нашими даними.

ВИСНОВКИ:

1. У 62 % пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному ГД спостерігається ВГПТ, який зустрічається частіше і більш виражений у хворих із ХГН та ХПН і не залежить від статі. Рівень ПТГ у хворих із ДН достовірно нижчий, ніж у хворих із ХГН та ХПН, та в більшості пацієнтів з ДН є нижче цільового. Достовірної різниці у рівнях Са та Р залежно від нозологічної форми первинного захворювання не виявлено ($p > 0,05$). У чоловіків рівень Р достовірно вищий, ніж у жінок ($p < 0,05$). Рівень Са не залежить від статі.
2. Показники кальціє-фосфорного обміну не залежать від віку пацієнтів. Рівень ПТГ корелює із тривалістю ГД та рівнем фосфору. Рівень фосфору залежить від тривалості лікування 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. – С. 147-151.
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. – № 2. – С. 58-62.
3. Михайлова Н. А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы / Н. А. Михайлова // Лечащий врач. – 2011. – №2. – С. 82-88.
4. Штандель В. С. Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза / В. С.Штандель, Г. В. Волгина, Е. В. Ловчинский, О. В. Балкарова // Лечащий врач. – 2011. – № 03. – С. 79-82.
5. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. — National Kidney Foundation. — 2003. — 75 p.
6. Grzegorzewska AE. Parathyroid hormone contributes to variations in blood morphology in diabetic and non diabetic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis / AE Grzegorzewska, I. Mariak // Adv Perit Dial. — 2001. — № 17. — P. 5-9.
7. Horl WH. Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implications / WH. Horl // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — № 17(5). — P. 732-733.
8. Inaba M. Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients / M. Inaba, S. Okuno, K. Nagasue, T. Ootoshi, Y. Kurioka, K. Maekawa // Am J Kidney Dis. — 2001. — № 38 (4 Suppl 1). — P. 139-142.
9. Lorenzo V. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients / V. Lorenzo, M. Martin, M. Rufino, A. Jimenez, AM. Malo, E. Sanchez // Am J Kidney Dis. — 2001. — № 37. — P. 1260-1266.
10. Mehrotra R. Age-related decline in serum parathyroid hormone in maintenance hemodialysis patients is independent of inflammation and dietary nutrient intake / R. Mehrotra, O. Supasyndh, N. Berman, G. Kaysen, L. Hurst, M. Leonardi // Journal of Renal Nutrition. — 2004. — № 14(3). P. 134-142.
11. Moe SM. Management of secondary hyperparathyroidism: the Importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calciumphosphorus product // SM. Moe, TB. Drueke // Am J Nephrol. — 2003. — № 23(6). — P. 369-379.
12. Nasri H. A close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis / H. Nasri, A. Baradaran, AS. Naderi // Acta Medica Austriaca. — 2004. № 31(3). — P. 67-72.
13. Nasri H. Effects of Diabetes Mellitus, Age, and Duration of Dialysis on Parathormone in Chronic Hemodialysis Patients / H. Nasri, S. Kheiri // Saudi J Kidney Dis Transpl. — 2008. — № 19. — P. 608-613.
14. Okuno S. Extraskeletal actions of parathyroid hormone in hemodialysis patients / S. Okuno // Clin Calcium. — 2004. — № 14(1). — P. 27-31.

Надійшла до редакції 29.12.2011

Прийнята до друку 10.01.2012