

На правах рукописи

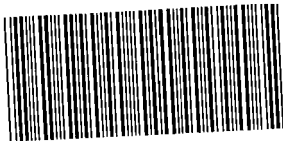
Агиевич Татьяна Борисовна

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ
У БОЛЬНЫХ С ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

03 АПР 2014



005546586

Хабаровск – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор В.П. Молочный) на кафедре терапии и профилактической медицины ФПК и ППС (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Н.В. Воронина).

Научный руководитель:

Воронина Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бродская Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конева Ольга Антоновна, кандидат медицинских наук, врач нефрологического отделения с гемодиализом и эфферентной хирургией крови негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД».

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск.

Защита состоится « 24 » апреля 2014 г в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.026.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (680000,Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.026.01,

доктор медицинских наук, профессор _____ **Сенькевич Ольга Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Вопросы, касающиеся особенностей метаболизма костной ткани при хронической болезни почек (ХБП), активно обсуждаются в медицинском сообществе. Научный интерес к метаболизму кости при ХБП определяется прогностической значимостью этой патологии и тем, что большинство факторов минерального и костного обмена являются потенциально модифицируемыми. Результаты крупных исследований последних десятилетий позволили серьезно продвинуться в понимании механизмов развития минеральных и костных нарушений при почечной недостаточности. О чем свидетельствуют регулярные обновления международных рекомендаций *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* и публикация Российских рекомендаций по данному вопросу (2010).

Среди прогрессирующих нефропатий выделяют дисметаболическую нефропатию с оксалатно-кальциевой кристаллурией (оксалатная нефропатия) (М. С. Игнатова, 2000, 2007; N. Ciftcioglu, 2002), которая рассматривается как мультифакторное воспалительное поражение канальцев и межпочечной ткани почек с исходом в фиброз (М. С. Игнатова, 2000, 2009; А. И. Клембовский, 2003; В. Н. Лучанинова с соавт. 2007; Н. А. Коровина, 2010; Н. В. Воронина с соавт., 2013; Н. G. Tiselius, 1999; P. Grover, 2007; K. Gariani, 2012).

К характерным фенотипическим особенностям больных вторичной гипероксалурией с развитием хронических тубулоинтерстициальных нарушений относят снижение индекса массы тела (ИМТ), астенический тип конституции, диспластическое развитие скелета в сочетании с дорсалгией и множество малых стигм дисэмбриогенеза соединительной ткани (А. Г. Лебедев, 1991; Н. В. Воронина, 1996).

В общеврачебной практике эта патология выявляется чаще у лиц трудоспособного возраста. Она характеризуется нарушением фосфорно-

кальциевого обмена, у части больных повышением уровня паратиреоидного гормона. В единичных наблюдениях отмечено развитие остеопении у лиц молодого возраста на ранних стадиях ХБП (Н. В. Воронина, 2003).

Согласно современным представлениям, процессы вызывающие нарушение минерального обмена и болезни кости, начинаются с 3-й стадии хронических заболеваний почек (ХБП) и продолжаются на всем протяжении прогрессирующей потери почечной функции. На начальных стадиях ХБП снижение СКФ (<60 мл/мин) и секреторной функции канальцев приводит к совокупному уменьшению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором увеличения продукции паратиреоидного гормона, который компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов, одновременно стимулируя выход кальция из костей и увеличение синтеза витамина D (Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, 2010; KDIGO 2009, 2012, 2013).

Однако гиперкальциемия не развивается, чему способствует контроль со стороны тиреокальцитонина, который одновременно увеличивает выведение фосфора. Таким образом, при СКФ 45-60 мл/мин уровень фосфора и кальция в сыворотке крови, как правило, остается нормальным, тогда как паратгормона – постепенно повышается; кости теряют кальций, что характеризует начало развития почечной остеодистрофии (Л. Ю. Милованова с соавт., 2012).

Гипокальциемия при ХБП обычно встречается только с 3-й стадией, при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Ее причинами являются снижение уровня кальцитриола $[1,25(\text{OH})\text{D}_3]$, приводящее к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и его резорбции из костей; снижение экспрессии кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез на поздних стадиях ХБП; резистентность костной ткани к кальциемическому действию паратгормона (В. М. Ермоленко, 2009; Ю. С. Милованов, 2010; A. Felsenfeld, 1999; A. Levin, 2007).

Изучению особенностей минеральной плотности кости у больных оксалатной нефропатией были посвящены единичные наблюдения в педиатрической практике, в которых отмечены признаки остеопении при прогрессировании тубулоинтерстициальных нарушений (В. И. Свиницкая, 2009; Н. А. Коровина с соавт., 2010).

По данным N. V. Voronina (2004), у взрослых больных молодого возраста оксалатной нефропатией уже на начальных стадиях ХБП отмечается гипокальциемия, которая в свою очередь стимулирует секрецию ПТГ, у части больных выявляется остеопенический синдром.

Однако сопоставлений активности биохимических маркеров метаболизма кости с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, оценки обеспеченности витамином D у больных молодого возраста на ранних стадиях ХБП не проводилось.

Возникает необходимость углубленного изучения особенностей метаболизма костной ткани у больных оксалатной нефропатией молодого возраста на ранних стадиях ХБП (1-2 ст.) и систематизации этих изменений с целью оптимизации ведения больных, согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек от 2010 г, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования: состояла в оценке метаболизма костной ткани у больных оксалатной нефропатией молодого возраста (от 18 до 40 лет) с 1 и 2 стадией ХБП на основе: изучения уровня биохимических маркеров, данных остеоденситометрии.

Задачи исследования:

1. Изучить активность биохимических показателей костеобразования и костной резорбции у больных оксалатной нефропатией с 1 и 2 стадией ХБП молодого возраста.

2. Сопоставить активность маркеров метаболизма кости с показателями фосфорно-кальциевого обмена, уровнем паратгормона и 25-гидроксивитамином D.

3. Исследовать состояние минеральной плотности костной ткани по данным рентгеновской остеоденситометрии.

Научная новизна:

Впервые установлены особенности костного метаболизма у больных оксалатной нефропатией молодого возраста с 1 и 2 стадией ХБП в сопоставлении с показателями фосфорно-кальциевого обмена, уровнем паратгормона и 25 гидроксивитамином D [25(OH)D₃], результатами остеоденситометрии, позволяющие своевременно прогнозировать развитие остеопении.

Впервые показано, что развитие остеопенического синдрома у больных оксалатной нефропатией возможно на ранних (1-2 стадии) ХБП, при снижении уровня кальция в сыворотке крови, отсутствии гиперкальциурии и нормальных показателях уровня 25-гидроксивитамина D и фосфора, что не типично для дебюта почечной остеодистрофии.

Практическая значимость работы:

Полученные результаты могут быть использованы в ранней диагностике нарушений метаболизма костной ткани у больных оксалатной нефропатией молодого возраста на ранних стадиях ХБП, своевременной профилактике и лечении остеопенического синдрома.

Специфические маркеры костного метаболизма целесообразно использовать для уточнения темпов ремоделирования костей у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП при динамическом наблюдении.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП наблюдается повышение уровней маркеров метаболизма костной ткани на фоне гипокальциемии.

2. Денситометрическое рентгеновское исследование выявляет снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) ниже уровня хронологического возраста (Z -критерий >-2) у пациентов оксалатной нефропатией молодого возраста с 1-2 стадии ХБП, что является основанием для контроля за МПК на ранних стадиях ХБП.

Личный вклад автора в разработку темы. Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. В соответствие с целью работы определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научного исследования. Участие автора состояло в планировании исследования по самостоятельно разработанному протоколу, в получении результатов, изложенных в диссертации на всех этапах исследования, непосредственном клиническом наблюдении всех обследуемых больных. Полученные результаты обобщены, проанализированы и статистически обработаны автором, на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации

Основные результаты диссертации, представленные в работе, получены автором лично, либо в соавторстве при его непосредственном участии. На всех этапах работы автор участвовал в постановке задач, определении методик исследования, анализе результатов, написании статей, а также представлял результаты исследований на научно-практических конференциях.

Апробация материалов диссертации: Основные материалы диссертации были представлены на II конгрессе ревматологов России (Ярославль, 2011); на VII Всероссийской конференции ревматологов в России (Владимир, 2012); Дальневосточной научно-практической конференции с

международным участием «Новые технологии в терапии и профилактической медицине» (Хабаровск, 2012); третьей научно-практической конференции «Общая врачебная практика: проблемы и перспективы» (Хабаровск, 2011); на межкафедральном заседании кафедр терапии и профилактической медицины ФПК и ПСС, факультетской терапии лечебного факультета, госпитальной терапии лечебного факультета, пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, терапии педиатрического и стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации (2014).

Внедрение в практику результатов исследования.

Разработанный алгоритм диагностики остеопенического синдрома на ранних стадиях ХБП у больных с оксалатной нефропатией внедрен в работу КГБУЗ «Городская клиническая больница №10» Министерства здравоохранения Хабаровского края и 301 Окружного военного клинического госпиталя МО РФ.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапии и профилактической медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на циклах профессиональной переподготовки и усовершенствования врачей терапевтического профиля, врачей интернов и клинических ординаторов Дальневосточного федерального округа.

Публикации результатов работы: по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованная ВАК РФ для освещения результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах и состоит из введения, обзора

литературы, главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 177 работ, из них 77 отечественных и 100 зарубежных источников. В работе представлено 14 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 102 пациента (из них 63 женщины и 39 мужчин) с оксалатной нефропатией (с вторичной гипероксалурией) в возрасте 18-40 лет со скоростью клубочковой фильтрацией выше 60 мл/мин (1-2 ст. ХБП) с давностью заболевания от 10 до 15 лет. Доля пациентов 1 стадией ХБП составила – 79,4% (81 человек), со 2-й стадией – 20,6 % (21 человек). Критерием наличия 1 стадии ХБП, согласно рекомендациям, считали уровень СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м², 2 стадии – от 60 до 89 мл/мин/1,73 м².

Из обследования были исключены пациенты с мочекаменной болезнью; хроническим пиелонефритом; гломерулопатиями и нефропатиями иного генеза; тиреотоксикозом; аномалией развития почек; иммуновоспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифическим язвенным колитом); перенесенными операциями на кишечнике; больные, принимающие нефротоксичные лекарственные препараты, витамин D и кальциевые витаминные комплексы.

Контрольная группа составила 18 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Все исследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Источники формирования групп:

- больные оксалатной нефропатией, наблюдающиеся у нефролога

Н. В. Грибовской в краевой консультационной поликлинике №1 г.Хабаровска и прошедшие обследование в отделении нефрологии и гемодиализа КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 имени С.И.Сергеева» Минздрава Хабаровского края (зав. отделением – А.Ю. Бевзенко);

- больные от 18 лет и до 40 лет, наблюдающиеся в поликлинике и прошедшие обследование в терапевтическом отделении КГБУЗ «Городская клиническая больница №10» Министерства здравоохранения Хабаровского края (зав. отделением – М.А. Федорова) по поводу оксалатной нефропатии, у которых диагноз был установлен диссертантом.

Характеристика обследованных больных по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных по полу и возрасту

Возраст больных	Женщины	Мужчины	Всего %
18 - 29 лет	27 (26,5 %)	15 (14,7%)	42 (41,2%)
30 – 39 лет	36 (35,3%)	24 (23,5%)	60 (58,8%)
Итого	63 (61,7%)	39 (38,7%)	102 (100%)

В ходе отбора больных пациентам проводили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также биохимические исследования крови: креатинин, общий белок, общая щелочная фосфатаза, кальций, фосфор, суточную экскрецию кальция с использованием стандартных наборов реактивов.

Общеклиническое и биохимическое обследование больных проводили в лаборатории поликлиники и терапевтическом отделении КГБУЗ «Городская клиническая больница №10» Министерства здравоохранения Хабаровского края (главный врач – В. В. Юхно, зав. лабораторией – С. П. Жаркова). Методом

электрохемолюминисцентного иммунологического анализа наборами фирмы Nordic Bioscience diagnostics (Дания) исследовали в сыворотке крови уровень остеокальцина; терминального С-пептида, коллагена 1 типа (CrossLaps), паратиреоидного гормона (ПТГ), 25 гидроксивитамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] в лабораториях краевого клиничко-диагностического центра - поликлиника «Вивея» Министерства здравоохранения Хабаровского края и лаборатории «ТАФИ-диагностика».

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по нефрологии, разработанными Научным обществом нефрологов России и Ассоциации медицинских обществ по качеству (2009г.) определяли концентрационную способность почек, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по методу Cockcroft – Gault с учетом веса, возраста, уровня сывороточного креатинина.

Оценку состояния костной ткани, а именно, минеральной плотности кости проводили с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на остеоденситометре Discovery-W фирмы «Hologic, Inc.» в отделении лучевых методов исследования в Краевом клиничко-диагностическом центре - поликлинике «Вивея» (зав. отделением - Р. П. Цымбалюк). При анализе результатов использовали Z-критерий в соответствии с рекомендациями международного общества по клинической денситометрии (2007) для возрастной группы <50 лет. Данный критерий учитывает разницу между МПК пациента и среднестатистической нормой для здоровых этого же возраста и пола. Согласно Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу (2009), заключение «о снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой» может быть сделано только на основании Z-критерия менее -2,0 стандартного отклонения (SD). Интерпретировали показатели по Z-критерию следующим образом: Z-критерий > -2,0 SD - здоровые; Z-критерий \leq -2,0 SD - остеопения; Z-критерий \leq -2,5 SD - остеопороз.

Статистическая обработка результатов исследования

Полученные клиничко-лабораторные данные обрабатывали с применением методов вариационной и корреляционной статистики. Статистическая обработка результатов исследований проводили на персональных компьютерах в операционной среде Windows7.0 с использованием пакета программ Microsoft office (Excel, Word) с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0». В сравниваемых группах определяли: средние значения, ошибку средней величины, оценку статистической достоверности полученных средних величин (t); расчет доверительных интервалов их колебаний; оценку достоверности статистических различий средних величин в сравниваемых группах с применением параметрического критерия Стьюдента – Фишера (при величине t не менее 2,0 и при $P_0 < 0,05$ и $P (A) > 0,95$). Наличие связи оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Полученные в результате исследования уровни маркеров метаболизма костной ткани, показателей фосфорно–кальциевого обмена, функции паращитовидных желез и обеспеченности витамином D у больных оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП отражены в таблице 2.

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с оксалатной нефропатией уже на ранних стадиях ХБП (1 и 2 ст.) выявляются изменения маркера резорбции костной ткани С-концевого телопептида (β -CrossLaps).

Статистически значимое увеличение в сыворотке крови продукта деградации коллагена С-телопептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) отражает повышение активности процессов резорбции костной ткани.

Из таблицы 2 следует, что у больных оксалатной нефропатией с 1 и 2 стадией ХБП отмечено статистически значимое повышенное содержание в крови β -CrossLaps и паратгормона, в сравнении с показателями контрольной

группы. Как известно, повышение уровня паратгормона, активирующего остеобласты, усиливает процессы резорбции костной ткани, что отражается на уровне β -CrossLaps. В нашем исследовании отмечена прямая корреляционная связь между уровнем паратгормона и β -CrossLaps ($r=0,55$). Между уровнем β -CrossLaps и СКФ выявлена слабая обратная корреляционная связь ($r=-0,21$).

Установлено статистически значимое повышение уровней остеокальцина и общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП, в сравнении с контрольной группой. Корреляционная зависимость установила слабую положительную связь между этими показателями ($r=0,29$). Повышение уровней общей щелочной фосфатазы и остеокальцина в сыворотке крови у больных свидетельствуют об активизации костного формирования у молодых больных с оксалатной нефропатией.

Таблица 2

Характеристика показателей метаболизма костной ткани и кальция фосфорного обмена у больных с оксалатной нефропатией

Показатели	Группы обследованных (M \pm m)		Критерий достоверности (p)
	Пациенты с оксалатной нефропатией ¹ (n=102)	Группа здоровых (n=18)	
СКФ (мл/мин /1,73 м ²)	108,241 \pm 13,708	124,320 \pm 4,127	p<0,001
β -CrossLaps в сыворотке крови (нг/мл)	0,741 \pm 0,097	0,345 \pm 0,045	p<0,001
Остеокальцин (нг/мл)	39,103 \pm 6,486	26,520 \pm 4,462	p<0,001
Паратгормон (нг/мл)	61,521 \pm 9,143	35,553 \pm 4,611	p<0,001
25(OH)D ₃ (нг/мл)	38,36 \pm 4,69	40,286 \pm 3,56	p> 0,05

Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,253± 0,100	2,433 ± 0,072	p< 0,001
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,19± 0,10	1,16 ± 0,09	p>0,20
Экскреция кальция (ммоль/сут.)	3,17 ± 0,23	3,19 ± 0,18	p> 0,05
Общая щелочная фосфатаза в сыворотке крови (Ед/л)	162,74± 30,75	110,00±20,17	p<0,001

У больных оксалатной нефропатией наблюдали статистически значимое снижение общего кальция в сыворотке крови, уровень которого имел высокую корреляционную связь с умеренным повышением паратгормона ($r = -0,84$), что подтверждает ранее проведенные исследования (Н. В. Воронина, 1996). Низкие значения общего кальция в сыворотке крови коррелировали с уровнями остеокальцина ($r = -0,38$), β -CrossLaps ($r = -0,62$) и общей щелочной фосфатазы ($r = -0,37$). Таким образом, у больных оксалатной нефропатией в возрасте от 18 до 40 лет на 1 и 2 стадии ХБП наблюдается повышение уровня маркеров метаболизма костной ткани (увеличение β -CrossLaps, остеокальцина и общей щелочной фосфатазы) на фоне гипокальциемии при нормальных показателях суточной экскреции кальция в моче.

Статистически значимых различий в уровне обеспеченности 25 - гидроксивитамином D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] у молодых больных оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП по сравнению с контролем не выявлено.

Как известно, в ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция, повышается уровень ПТГ, активирующего остеокласты, усиливаются процессы резорбции, что приводит к поступлению кальция и фосфора в кровь. Эта закономерность характерна для развития почечной остеодистрофии (J. C. Lieske, 1997; H. G. Tiselius, 1993).

При проведении исследования установлено, что у взрослых больных оксалатной нефропатией молодого возраста уже на 1-й стадии ХБП отмечается гипокальциемия при нормальной суточной экскреции кальция и повышение содержания паратгормона, что не типично для дебюта ренальной остеодистрофии. Однако в нашем исследовании повышение уровня ПТГ не приводило к повышению общего кальция в сыворотке крови, а наоборот выявлялось достоверное его снижение. Эти изменения могут быть обусловлены связыванием кальция с оксалатами в кишечнике и снижением его кишечной абсорбции (G. C. Curhan, 1993; D. A. Bushinsky, 1999).

Исследование уровня сывороточного фосфора у пациентов с оксалатной нефропатией в сравнении с контрольной группой не выявило статистически значимых различий.

Таким образом, гипокальциемия не может быть объяснена недостаточной функцией паращитовидных желез, т.к. уровень ПТГ в крови у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП (1 и 2) повышен и обратно коррелирует с концентрациями сывороточного кальция ($r = -0,84$).

Как известно, повышенный уровень ПТГ оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и может снижать его уровень в костной ткани и крови. Однако в нашем исследовании у больных отмечен достоверно повышенный уровень остеокальцина в крови, маркера костеобразования, что отражает повышенную метаболическую активность остеобластов костной ткани.

По данным ряда исследований, рост уровня паратгормона отмечается при следующих значениях СКФ: 40-45 мл/мин (C. D. Arnaud, 1973; A. Levin, 2007) и ниже 60 мл/мин (C. Y. Hsu, 2002), то есть при ХБП 3 стадии.

По данным A. Felsenfeld (1999), концентрации кальция и фосфора не выходят за пределы нормальных значений на начальных стадиях ХБП, несмотря на повышение уровня паратгормона в сыворотке крови.

Таблица 3

Характеристика показателей метаболизма костной ткани и кальций фосфорного обмена у больных с оксалатной нефропатией в зависимости от стадии ХБП

Показатели	Группы обследованных (M±m)			Критерий достоверности (p)
	Больные с оксалатной нефропатией (n=102)		Группа здоровых (n ₃ =18)	
	1 ст. ХБП (n ₁ =81)	2 ст. ХБП (n ₂ =21)		
СКФ (мл/мин /1,73 м2)	111,38 ±11,32	85,54 ± 4,01	124,32 ±4,13	n ₁ - n ₂ p<0,001 n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ - n ₃ p<0,001
β-CrossLaps в сыворотке крови (нг/мл)	0,71 ±0,09	0,82 ± 0,05	0,34 ±0,04	n ₁ - n ₂ p<0,001 n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ - n ₃ p<0,001
Остеокальцин (нг/мл)	38,54 ±6,83	41,00 ±4,48	26,52 ±4,46	n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ - n ₃ p<0,001 n ₁ - n ₂ p>0,05
Паратгормон (нг/мл)	60,31 ±9,19	66,61 ±6,77	35,55 ±4,61	n ₁ - n ₂ p<0,001 n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ - n ₃ p<0,001
25(ОН)Д ₃ (нг/мл)	38,29 ±4,49	38,96 ±5,55	40,28 ±3,56	n ₁ - n ₃ p>0,05 n ₂ - n ₃ p>0,05 n ₁ - n ₂ p>0,05
Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,27±0,09	2,18±0,10	2,43±0,07	n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ -n ₃ p<0,001 n ₁ - n ₂ p<0,002
Экскреция кальция (ммоль/сут.)	3,18±0,18	3,19±0,25	3,17±0,18	n ₁ - n ₃ p>0,05 n ₂ -n ₃ p>0,05 n ₁ - n ₂ p>0,05
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,19±0,10	1,18±0,14	1,16±0,09	n ₁ - n ₂ p>0,05 n ₁ - n ₃ p>0,05 n ₂ -n ₃ p>0,05
Общая щелочная фосфатаза в сыворотке (Ед/л)	161,15± 32,45	173,81± 20,11	110,0 ± 20,17	n ₁ - n ₂ p>0,05 n ₁ - n ₃ p<0,001 n ₂ -n ₃ p<0,001

n₁- больные с 1 ст. ХБП; n₂ - больные со 2 ст. ХБП; n₃ - контроль.

В таблице 3 представлены уровни маркеров метаболизма костной ткани, показателей фосфорно–кальциевого обмена и функции паращитовидных желез, обеспеченности витамином D у больных оксалатной нефропатией в зависимости от стадии ХБП. На основании данных, представленных в таблице 3 видно, что при разделении больных по стадиям ХБП, при 2-й стадии отмечается более высокий, по сравнению с 1-й стадией уровень паратгормона, β -CrossLaps, общей щелочной фосфатазы. Статистически значимой разницы в показателях остеокальцина, общего фосфора и обеспеченности 25 - гидроксивитаминном D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] не выявлено.

Согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (2010), у больных с хронической болезнью почек (ХБП) распространенность остеопороза и / или остеопении увеличивается со снижением скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 4

Минеральная плотность костной ткани по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциметрии у молодых больных оксалатной нефропатией

Показатели	Группы обследуемых (M±m)		Критерий достоверности, p
	Больные с оксалатной нефропатией (n=102)	Группа здоровых (n=18)	
ИМТ (кг/м ²)	19,01 ±0,58	26,52 ± 1,06	p<0,05
СКФ (мл/мин /1,73 м ²)	108,24±0,95	124,32±0,93	p<0,001
МПК шейки бедра (песк mean) по Z-критерию	- 2,19 ±0,18 (osteopenia)	от +2,5 – 2,0 (норма МПК) по междун. критериям	

В таблице 4 представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани (МПК) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у молодых больных оксалатной нефропатией.

По результатам денситометрического рентгеновского обследования у пациентов с оксалатной нефропатией установлено снижение МПК на ранних стадиях ХБП до уровня остеопении, что является основанием для контроля за МПК при динамическом наблюдении за больными с учетом снижения индекса массы тела у больных ($r = 0,31$), как возможного дополнительного фактора риска развития остеопороза (О. Б. Ершова, 2010).

Таблица 5

Минеральная плотность костной ткани по данным остеоденситометрии у больных оксалатной нефропатией в зависимости от стадии ХБП

Показатели	Группы обследованных (M±m)			Критерий достоверности (p)
	Больные с оксалатной нефропатией (n=102)		Группа здоровых (n ₃ =18)	
	1 ст. ХБП (n ₁ =81)	2 ст. ХБП (n ₂ =21)		
СКФ (мл/мин /1,73 м ²)	111,38±0,88	85,54 ±0,61	124,32 ±0,93	n ₁ -n ₃ p<0,001 n ₂ -n ₃ p<0,001 n ₁ -n ₂ p<0,001
МПК шейки бедра (neck mean) по Z-критерию	-2,19 ±0,020	-2, 20±0,016	от +2,5 – 2,0 (норма МПК) по междунар. Критериям	n ₁ -n ₂ p> 0,05

n₁- группа больных с 1 ст. ХБП, n₂ - группа больных со 2 ст. ХБП, n₃ – контроль.

В таблице 5 отражены результаты показателей МПК у больных в зависимости от стадии ХБП.

Выявленное снижение МПК по данным остеоденситометрии у всех

пациентов оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП сопровождается снижением уровня общего кальция в сыворотке крови ($r = -0,37$), повышением уровня паратиреоидного гормона ($r = -0,43$) и общей щелочной фосфатазы ($r = -0,31$). Статистически значимого изменения уровня 25-гидроксивитамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$], фосфора в сыворотке крови и суточной экскреции кальция не установлено.

Из таблицы 5 следует, что достоверных отличий показателей в уровне МПК в группах больных с разными стадиями ХБП не получено.

Согласно многочисленным исследованиям, приведенным в Национальных рекомендациях по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, 2010; KDIGO 2009, 2012, 2013, болезнь кости начинается с 3-й стадии ХБП, когда СКФ падает ниже 60 мл/мин/ 1,73 м² и прогрессирует по мере дальнейшего её снижения.

Анализируя результаты, полученные в настоящем исследовании, следует подчеркнуть, что у больных оксалатной нефропатией молодого возраста выявляется остеопенический синдром на 1 и 2 стадии ХБП, что является основанием для контроля за МПК с учетом снижения индекса массы тела у больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных оксалатной нефропатией в возрасте от 18 до 40 лет на 1 и 2 стадии ХБП наблюдается повышение уровня маркеров метаболизма костной ткани (увеличение β -CrossLaps, остеокальцина и общей щелочной фосфатазы) на фоне гипокальциемии.

2. Гипокальциемия при нормальных показателях суточной экскреции кальция в моче сопровождается незначительным увеличением паратиреоидного гормона.

3. Уровень 25-гидроксивитамина D и фосфора в сыворотке крови

статистически не отличаются от показателей группы здоровых лиц, несмотря на снижение уровня общего кальция.

4. Установленные корреляционные связи между маркерами метаболизма костной ткани и показателями фосфорно-кальциевого обмена указывают на наличие высокообменной патологии скелета у пациентов оксалатной нефропатией с 1 и 2 стадией ХБП в возрасте от 18 до 40 лет.

5. У пациентов оксалатной нефропатией с 1 и 2 стадией ХБП выявляется снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до уровня остеопении, сопровождающееся повышением уровня паратиреоидного гормона, что является основанием для контроля за МПК на ранних стадиях ХБП с учетом снижения индекса массы тела у больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные особенности метаболизма костной ткани у больных с оксалатной нефропатией могут быть использованы в практике терапевта, нефролога с целью своевременной диагностики и коррекции лечения.

2. С целью выявления нарушения метаболизма костной ткани рекомендуется пациентам с оксалатной нефропатией и гипокальциемией, особенно в сочетании со снижением индекса массы тела, проводить обследование, включающее определение креатинина с расчетом СКФ, общей щелочной фосфатазы, β -CrossLaps, остеокальцина и паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

3. При повышении уровня в сыворотке крови маркеров резорбции костной ткани целесообразно проводить остеоденситометрическое исследование шейки бедра с целью выявления остеопении и динамического наблюдения больных.

Список опубликованных работ

1. Воронина Н. В. Исследование остеокальцина у больных оксалатной нефропатией с диспластическим развитием скелета / Н. В. Воронина, В. Н. Исакова, **Т. Б. Агиевич** // Сборник материалов II конгресса ревматологов России, М., 2011. - С.15
2. Воронина Н. В. Исследование терминального С-пептида у больных оксалатной нефропатией с диспластическим развитием скелета / Н. В. Воронина, В. Н. Исакова, **Т. Б. Агиевич** // Сборник материалов II конгресса ревматологов России, М., 2011. - С.15
3. Воронина Н. В. Динамика минеральной плотности костной ткани и показателей костного метаболизма у больных оксалатной нефропатией / Н. В. Воронина, **Т. Б. Агиевич** // Материалы третьей научно-практической конференции «Общая врачебная практика: проблемы и перспективы». Хабаровск: РИЦ ДВГМУ, 2011. - С.158-159.
4. Воронина Н. В. Дорсопатии у больных с дисметаболическими нефропатиями / Н. В. Воронина, **Т. Б. Агиевич**, Н. Ю. Рукина // Сборник научных работ ФГУ 301 Окружного военного клинического госпиталя МО РФ, Хабаровск, 2011. - С. 226-229.
5. **Агиевич Т. Б.** Клиническое значение использования остеоденситометрии у больных оксалатной нефропатией / **Т. Б. Агиевич**, Н. В. Воронина // Материалы VII Всероссийской конференции ревматологов России, Владимир, 2012. - С.6.
6. Воронина Н. В. Минеральная плотность кости, показатели костного и фосфорно-кальциевого обмена у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек / Н. В. Воронина, **Т. Б. Агиевич** / **Клиническая нефрология. – 2014. - № 1. –С. 33-35.**
7. Воронина Н. В. Оценка метаболизма костной ткани у больных оксалатной нефропатией с 1 и 2 стадией хронической болезни почек / Н. В. Воронина, **Т. Б. Агиевич** // **Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 1. - С. 15-18.**
8. Воронина Н. В., **Агиевич Т. Б.** Обеспеченность витамином Д, показатели фосфорно-кальциевого обмена, функции паращитовидных желез у больных с синдромом вторичной гипероксалурии на ранних стадиях хронической болезни почек // **Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2014 № 1. URL: www.science-education.ru/115-12018**

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела

ОЩФ – общая щелочная фосфатаза

МПК – минеральная плотность кости

ОН – оксалатная нефропатия

ПТГ – паратиреоидный гормон

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

Автор выражает глубочайшую признательность и благодарность своему научному руководителю заведующей кафедрой терапии и профилактической медицины ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктору медицинских наук, профессору **Наталье Владимировне Ворониной** за научное руководство и поддержку, оказанную на всех этапах выполнения НИР.

Благодарность коллективам лабораторий КГБУЗ «Городская клиническая больница №10» Министерства здравоохранения Хабаровского края, отделения лучевой диагностики Краевого клиничко-диагностического центра - поликлиника «Вивея» за проведение исследований, а также нефрологу Н.В. Грибовской КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 имени С.И. Сергеева» Министерства здравоохранения Хабаровского края.

Заказ № 139. Тираж 100 экз.
Отпечатано ООО «Издательский дом «Арно»
г. Хабаровск, ул. Волочаевская, 181б, оф. 406
тел.: (4212) 566-921, 20-80-86
e-mail: arno_design@mail.ru • www.arno-publish.ru