

Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки

С.О. Возіанов¹, А.І. Бойко², Д.І. Купрін¹

¹Інститут урології НАМН України;

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
e-mail: doc.kuprin@gmail.com

Обстежено пацієнтів з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки, що залишилась після нефректомії, а також з двома функціонуючими нирками. Виконували біохімічні дослідження крові: вміст креатиніну, сечовини, паратгормону, кальцію іонізованого, фосфору та 25-гідроксивітаміну D. Аналізували наявність дефіциту або недостатності вітаміну D серед пацієнтів з сечокам'яною хворобою та зокрема при уролітіазі єдиної нирки. Виявлено, що відсоток пацієнтів з дефіцитом та недостатністю вітаміну D значно вище в групах хворих з нефролітіазом, найбільше серед пацієнтів з єдиною ниркою. Таким чином, це може свідчити про те, що дефіцит або недостатність вітаміну D є факторами ризику розвитку вторинного гіперпаратиреозу та утворення кальцієвих каменів нирок, особливо у осіб з єдиною ниркою на тлі виснаження функціонального ниркового резерву.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; кальцій; фосфор; вітамін D; єдина нирка.

ВСТУП

Сечокам'яна хвороба (СКХ), або уролітіаз, продовжує залишатися актуальною проблемою сучасної медицини, і займає провідне місце в структурі хірургічних хвороб органів сечовидільної системи. У 2/3 пацієнтів вона розвивається у віці від 20 до 50 років і призводить до інвалідизації майже 20 % хворих. Сама хвороба, її рецидивування залишається однією з головних причин ниркової недостатності. Від 3,6 до 7,3 % пацієнтів, що потребують проведення програмного гемодіалізу, це хворі на СКХ [1]. В Україні спостерігається дуже високий рівень як поширеності, так і захворюваності на СКХ. Серед працездатних осіб темп приросту поширеності СКХ за період з 2014 по 2016 рр. становив 5,2 % [2]. У 73 % хворих відзначають рецидивуючий перебіг СКХ. З приводу уролітіазу в Україні щороку виконують близько 2000 нефректомії [3]. У нирці, що залишилася, відбуваються компенсаторні морфологічні і функціональні зміни: гіпер-

трофія клітин, інтенсифікація функціональної діяльності. Існує висока ймовірність зниження функції єдиної нирки внаслідок підвищення навантаження на нефрони і швидкого виснаження функціонального ниркового резерву. СКХ при єдиній нирці відноситься до особливої форми патології. У зв'язку з тяжкістю перебігу, високим ризиком розвитку обтураційної анурії, гнійно-септичних ускладнень, частотою рецидивування, відсутністю функціонального резерву нирки, наявністю хронічного пієлонефриту і швидко прогресуючої хронічної ниркової недостатності (ХНН), – з одного боку, і складністю вибору методів діагностики і лікування при різко обмеженому часі – з іншого, уролітіаз єдиної нирки виділений в окрему клінічну форму СКХ [4]. Водночас дані літератури з цих питань суперечливі. Деякі автори вважають, що організм з єдиною ниркою ні в чому функціонально не поступається. Інші – доводять, що навіть при відсутності ознак ураження єдиної нирки, пацієнти після неф-

© С.О. Возіанов, А.І. Бойко, Д.І. Купрін

ректомії мають обмежені резерви компенсаторних можливостей.

Порушення кальцій-фосфорного обміну може стати причиною виникнення нефролітіазу, оскільки переважна більшість ниркових каменів формується за участю кальцію [5]. Важливим регулятором цього обміну, в тому числі в нирках, є вітамін D. Дослідження останніх років показали, що він впливає на багато інших функцій організму. Приблизно у 40-60% населення земної кулі статус вітаміну D розцінюється як недостатній [6]. У великій кількості населення України спостерігається його дефіцит [7]. У дітей та дорослих - це клінічний синдром, зумовлений низьким вмістом вітаміну D в сироватці крові (нижче і від 20 до 50 нмоль / л). Вміст вітаміну D від 50,1 до 74,9 нмоль/л розглядається як недостатність, а достатнім рівнем вітаміну D слід вважати значення від 75 нмоль/л [6]. Деякі дослідники відзначають, що спостерігається збільшення поширеності гіповітамінозу D у пацієнтів з каменями в нирках, хоча біологічний ефект цього дефіциту вітаміну D в повному обсязі не відомий [8]. Вітамін D у пацієнтів з рецидивуючим уролітіазом призводить до вторинного збільшення вмісту паратгормону (ПТГ) для підтримки стабільного вмісту кальцію в сироватці крові [9].

Однією зі складових прогресуючого ураження нирок є також порушення фосфорно-кальцієвого обміну. Зниження клубочкової фільтрації та секреторної функції каналців призводить до сукупного зниження виведення фосфатів. Гіперфосфатемія є потужним фактором стимуляції вироблення ПТГ, який в свою чергу призводить до компенсаторної гіперекскреції фосфатів, стимулює вихід кальцію з кісток [10], збільшує всмоктування його в кишечнику та реабсорбцію в нирках, підвищує утворення 1,25-ОН D₃, який синтезується в нирках з 25-ОН D₃ (вітамін D) під впливом ферменту 1-α-гідроксилази [11].

Метою нашої роботи було проаналізувати відсоток гіповітамінозу та недостатності вітаміну D у осіб, що страждають на каль-

цій-оксалатний нефролітіаз єдиної нирки, а також його зв'язок з різними параметрами кальцій- фосфатного обміну.

МЕТОДИКА

Обстежено 80 пацієнтів з кальцій-оксалатним нефролітіазом: з єдиною ниркою (n=31, 1-ша група) вік яких становив 52,3±15,5 років; з двома функціонуючими нирками (n=49, 2-га група) віком 49,7±14,5 років та 40 практично здорових добровольців (n=40, 3-тя група) вік яких становив 50,7±11,3 роки. В 1-й групі тривалість захворювання на уролітіаз була 8,75±4,3 роки, в 2-й групі 10,2±3,5 роки.

Концентрацію креатиніну та фосфору у сироватці крові визначали колориметричним методом, вміст сечовини спектрофотометричним методом. Вищенаведені дослідження здійснювали на фотометричному біохімічному аналізаторі «Star Dust MC15» (Іспанія). Концентрацію ПТГ у сироватці крові досліджували методом хемілюмінесцентного аналізу, вміст кальцію іонізованого у сироватці крові іоноселективним методом, концентрацію вітаміну D – методом твердофазного імуноферментного аналізу на імунохемілюмінесцентному аналізаторі «ADVIA Centaur» фірми Siemens (Німеччина). Для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) використовували формулу MDRD [12]. Це рівняння, що подано нижче, 4^x-варіабельне і включає вік, стать та вміст креатиніну у сироватці крові:

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін сироватки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,203};$$

для жінок результат множать на 0,742.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми «StatSoft Statistica v6.0». Відмінність P ≤ 0,05 вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком та середніми значеннями індексу маси тіла (ІМТ) вірогідної різниці між гру-

пами не було виявлено (таблиця). При аналізі біохімічних показників крові середній вміст креатиніну в групі єдиної нирки був майже в 2 рази вищим, ніж у практично здорових осіб, та незначно перевищував середні значення в групі осіб з двома нирками. За вмістом сечовини в групах осіб з уролітіазом статистично значущої різниці виявлено не було, при цьому він був майже в 1,5 рази вищим, ніж у групі здорових осіб. Середня ШКФ була статистично значимо нижча в групі хворих з єдиною ниркою – в 2 рази, ніж у групі здорових осіб, а у осіб з двома функціонуючими нирками вона була майже в 1,5 рази нижча. Таким чином, у пацієнтів з уролітіазом єдиної нирки функціональний нирковий резерв був значно менший щодо значень у осіб з двома функціонуючими нирками, тобто навантаження на нефрони було більше. При цьому можливе порушення процесів реабсорбції та секреції у каналцях, зокрема реабсорбції електролітів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-) та фосфатів [13].

Слід відмітити, що вміст кальцію плазми крові (див. рис. 1, а) в 2-й групі становив $1,19 \pm 0,08$ ммоль/л, в 1-й та 3-й був дещо вищим ($1,21 \pm 0,10$ та $1,24 \pm 0,04$ ммоль/л відповідно; $P=0,005$). Середній вміст фосфору крові (див. рис. 1, б) також був вищим в 3-й групі ($1,14 \pm 0,14$ ммоль/л), в 2-й він становив $0,96 \pm 0,22$ ммоль/л та в 1-й групі

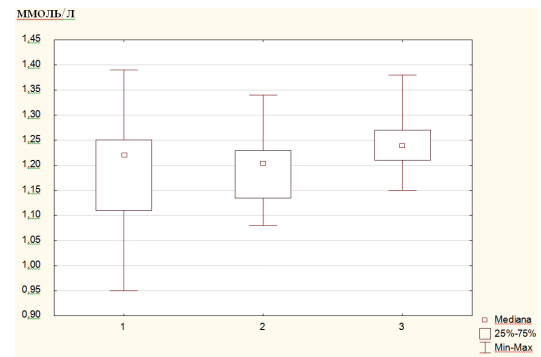
був на рівні $1,05 \pm 0,25$ ммоль/л ($P=0,001$). ПТГ (див. рис. 1, в) був вірогідно вищим: в 1-й групі $85,28 \pm 17,75$ пг/мл, в 2-й групі $61,68$ пг/мл $\pm 14,49$ пг/мл та в 3-й групі (здорові) $48,99 \pm 25,40$ пг/мл. Вміст вітаміну D (див. рис 1, г) був істотно нижче в 1-й групі $41,83 \pm 24,31$ нмоль/л та значно вище в 3-й та 2-й $66,57 \pm 35,49$ і $50,90 \pm 23,05$ нмоль/л відповідно ($P=0,003$). Варто зазначити, що відсоток осіб з вторинним гіперпаратиреозом був більшим у групі з нефролітіазом єдиної нирки, що може стати фактором високого ризику розвитку рецидивного камнеутворення [14].

Також при аналізі виявлена обернена кореляція вмісту вітаміну D з віком пацієнтів (див. рис. 2,а), вмістом креатиніну крові. При цьому мав слабкий обернений зв'язок з ІМТ та сильний прямий зв'язок з ШКФ (див. рис. 2,б). Слід відмітити, що визначався зв'язок між вмістом вітаміну D та кількістю лейкоцитів у загальному аналізі сечі (див. рис. 2,в). Це може свідчити, що дефіцит вітаміну D бере участь в індукуванні окисного стресу і запаленні в тканини нирок. Як засвідчують деякі автори [15] – вітамін D модулює фактори транскрипції, відповідальні за регуляцію запалення – NF κ B і MAP-кіназу, а також такі молекули адгезії, як MCP-1. Так, дефіцит вітаміну D може збільшувати ризик утворення каменів у

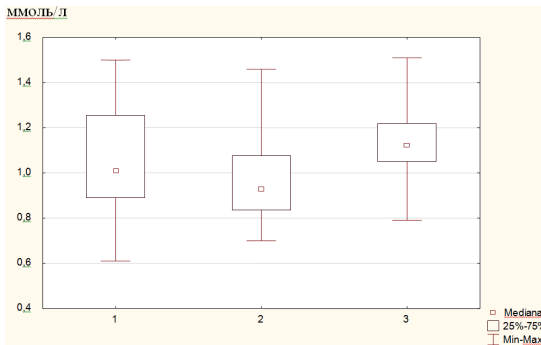
Характеристика груп за біохімічними показниками, швидкістю клубочкової фільтрації, віком та індексом маси тіла ($M \pm m$).

Показники	Сечокам'яна хвороба		Здорові особи (3-тя група)
	Єдина нирка (1-ша група)	Дві нирки (2-га група)	
Вік, роки	$52,3 \pm 15,5$	$49,7 \pm 14,5$	$50,7 \pm 11,3$
Індекс маси тіла, $кг/м^2$	$29,56 \pm 5,08$	$28,46 \pm 4,52$	$25,86 \pm 5,67$
Креатинін, моль/л	$101,60 \pm 12,31^{*,**}$	$92,62 \pm 4,57^{*,***}$	$78,83 \pm 4,62$
Сечовина, ммоль/л	$6,13 \pm 2,11^*$	$6,0 \pm 1,63^*$	$4,92 \pm 1,41$
Швидкість клубочкової фільтрації, мл $хв^{-1} \cdot 1,73 м^{-2}$	$62,06 \pm 10,83^{*,**}$	$77,92 \pm 19,05^{*,***}$	$109,33 \pm 25,83$

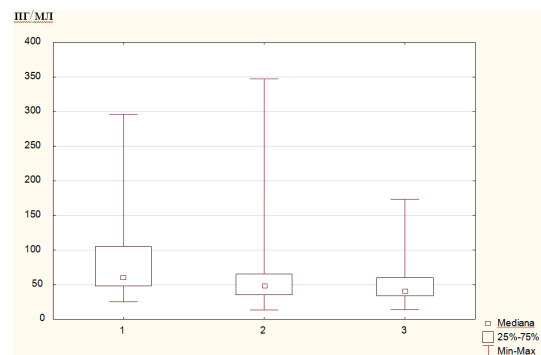
* $P < 0,05$ порівняно з практично здоровими; ** порівняно зі значеннями 2-ї групи; *** порівняно зі значеннями 1-ї групи.



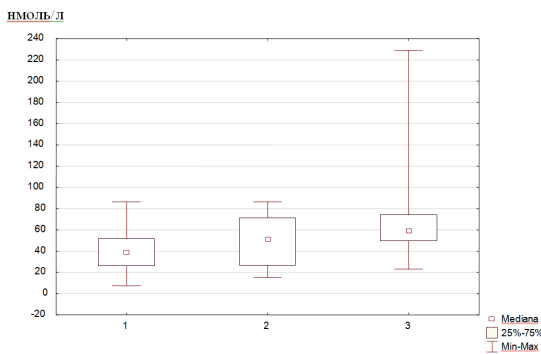
а



б



в

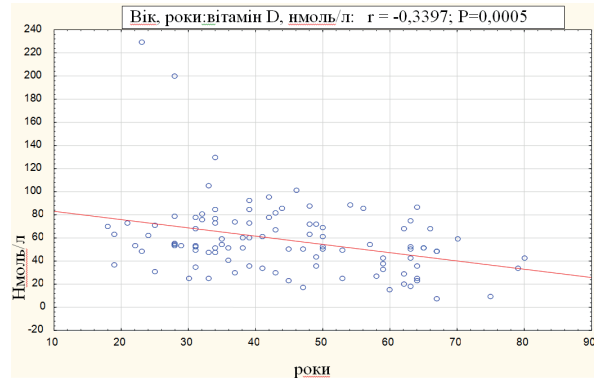


г

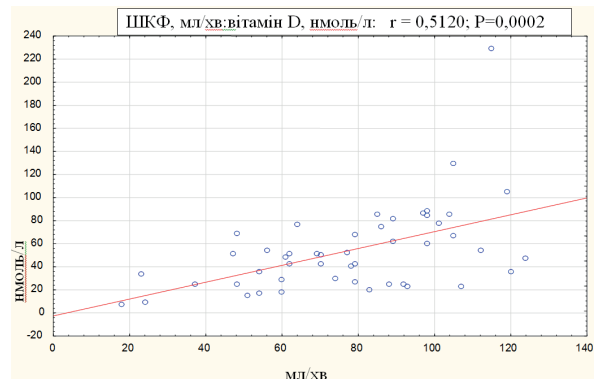
Рис. 1. Концентрація вмісту кальцію іонізованого (а), фосфору (б), паратгормону (в), вітаміну D (г) у сироватці крові осіб з сечокам'яною хворобою єдиної нирки (1), двох функціонуючих нирок (2), практично здорових (3)

нирках за рахунок надмірної експресії цих запальних медіаторів.

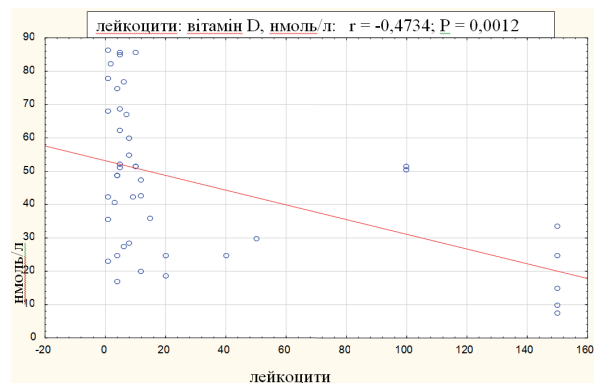
У відсотковому співвідношенні виявлено, що серед пацієнтів з нефролітіазом спостерігався значний дефіцит вітаміну D. Серед пацієнтів з нефролітіазом єдиної нирки вміст вітаміну D становив 68%, у 12%



а



б



в

Рис. 2. Співвідношення вмісту вітаміну D з віком хворих (а), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) (б), кількістю лейкоцитів в сечі (в)

була недостатність, у 50% пацієнтів з двома функціонуючими нирками був його дефіцит, 21% мали недостатність. У контрольній групі дефіцит спостерігався у 29% обстежуваних, у 46% була недостатність вітаміну D. Отримані нами результати дещо відрізняються від даних інших досліджень [16, 17]. Це може бути пов'язано з особливостями харчування в нашій країні, сонячною активністю. За нашими результатами хворі на нефролітаз з дефіцитом вітаміну D мають більш високий вміст ПТГ, тобто можливо у них виникає вторинний гіперпаратиреоз внаслідок саме дефіциту вітаміну D. У цьому наші результати збігаються з даними інших авторів [9, 18].

Таким чином, у проведеному дослідженні, ми можемо констатувати, що дефіцит/недостатність вітаміну D спостерігається здебільшого у пацієнтів з нефролітазом, при цьому більший відсоток з єдиною ниркою. Однак ми достовірно не знаємо патофізіологічного механізму, при якому дефіцит та недостатність вітаміну D призводять до утворення каменів у нирці. Причиною високого ризику розвитку уролітазу може бути розвиток вторинного гіперпаратиреозу у хворих з дефіцитом вітаміну D. Відповідно до взаємозв'язку вмісту вітаміну D і запалення, можна припустити, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик утворення каменів у нирках за рахунок підвищення вмісту запальних медіаторів. Зниження функціонального ниркового резерву зокрема внаслідок гіперфосфатемії та стимуляції вироблення ПТГ імовірно призведе до зниження вмісту вітаміну D і розвитку нефролітазу. Потрібні подальші дослідження з обстеженням більшої кількості пацієнтів, що страждають на нефролітаз, щоб краще зрозуміти роль вітаміну D у формуванні каменів нирок і вивчити чи допоможе усунення його дефіциту в метафілакції уролітазу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

С.А. Возіанов, А.І. Бойко, Д.І. Купрін

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D У ЛИЦ С КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНЫМ НЕФРОЛИТИАЗОМ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

Обследовано пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом единственной почки, оставшейся после нефрэктомии, а также с двумя функционирующими почками. Выполняли биохимические исследования крови: содержание креатинина, мочевины, паратгормона (ПТГ), кальция ионизированного, фосфора и 25-гидроксивитамина D (витамина D). Анализировали наличие дефицита или недостаточности витамина D у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), в частности при уролитиазе единственной почки. Выявлено, что процент пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D значительно выше в группах больных с нефролитиазом, больше всего среди пациентов с одной почкой. Таким образом, это может свидетельствовать о том, что дефицит или недостаточность витамина D являются факторами риска развития вторичного гиперпаратиреоза и образования кальциевых камней почек, особенно у лиц с единственной почкой.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; кальций; фосфор; витамин D; единственная почка.

S.A. Vozianov, A.I. Boyko, D.I. Kuprin

CHANGES IN THE CONTENT OF VITAMIN D IN INDIVIDUALS WITH CALCIUM-OXALATE NEPHROLITHIASIS OF A SOLITARY KIDNEY

Patients with calcium-oxalate nephrolithiasis of the solitary kidney remaining after nephrectomy with calcium-oxalate nephrolithiasis and two functioning kidneys were examined. Biochemical blood tests were performed: creatinine, urea, parathyroid hormone (PTH), ionized calcium, phosphorus and 25-hydroxyvitamin D3 (vitamin D). The presence of vitamin D deficiency in patients with urolithiasis was analyzed, in particular in case of urolithiasis of the solitary kidney. It was revealed that the percentage of patients deficiency of vitamin D is significantly higher in groups of patients with nephrolithiasis, most of all among patients with a solitary kidney. Thus, it may indicate that vitamin D deficiency is a risk factor for the development of secondary hyperparathyroidism and the formation of calcium kidney stones, especially in individuals with a solitary kidney.

Key words: urolithiasis; calcium; phosphorus; vitamin D; solitary kidney.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

REFERENCES

1. National Kidney and Urologic Disease Information Clearinghouse. Adult Kidney Stones.
2. Saydakova NO. Urolithiasis: state and problem issues of provision of specialized assistance to the population in Kyiv. Urology. 2018; 22(1): 33-40.
3. Dmytryshyn SP. Urolithiasis: epidemiological features in the regional aspect. Urology 2015; 19 (4): 21-9.
4. Dutov VV, Mamedov EA, Parshenkova IG. Urolithiasis of the solitary kidney: modern aspects of treatment: Textbook. allowance. M.: MONIKI, 2015.
5. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. N Engl J Med. 2010; 363 (10): 954-63.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, Treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrinum Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (7): 1911-30.
7. Povoroznyuk VV. Vitamin D deficiency in the Ukrainian population and the risk factors for its development. Reprod Endocrinol. 2013; 5 (13): 7-13.
8. Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013; 22: 383-9.
9. Pipili C, Sekecioglu N, Oreopoulos DG. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: a disease entity or vitamin D deficiency? Clin Nephrol. 2012; 77:352-7.
10. Ziablitsev DS, Larin OS. Influence of single nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor-gene on the level of osteoassociated hormones linkage with postmenopausal osteoporosis. Fiziol Zh. 2015; 61(5): 21-7.
11. Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. J Nutr. 1995; 125: 1971S-1979S.
12. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease : Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. Kidney Int. 2011 Mar; 79(5): 555-62.
13. Gozhenko AI. Functional renal reserve: monograph. Odessa: Phoenix, 2015. - 182 p.
14. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis. Ann Endocrinol. 2015; 76(2): 116-119.
15. Zhang Y. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage pro-inflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. J Immunol 2012; 188(5): 2127-2135.
16. Ticinesi A. Idiopathic calcium nephrolithiasis and hypovitaminosis D: a case-control study. Urology. 2016; 87: 40-5.
17. Eisner BH. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. Urology. 2012. 80:1007-10.
18. Elkoushy MA. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. Urology. 2012. 79: 781-5.

*Матеріал надійшов
до редакції 25.09.2018*