



Порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію

І. І. Топчій
Ю. С. Якименко
В. Ю. Гальчинська
П. С. Семенових
Л. М. Самохіна
О. М. Щенявська
О. М. Кірієнко

Державна установа
 «Національний інститут
 терапії ім. Л. Т. Малої
 НАМН України»,
 Харків 61039, Україна

Семенових
 Поліна Станіславівна
 polinasemenovykh@ukr.net

Збільшення концентрації фосфору в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих із хронічною хворобою нирок. Фактор росту фібробластів 23 (FGF23) – це ендокринний фактор росту, який є основним регулятором гомеостазу фосфатів. Метою роботи було вивчення вмісту FGF 23, концентрацій фосфору та кальцію в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію (ДН) залежно від функціонального стану нирок. Встановлено, що у хворих на ДН має місце прогресивне підвищення рівнів FGF 23, залежне від стадії захворювання. Вже на ранніх стадіях нефропатії виявляються високі рівні FGF 23, які майже в два рази перевищують контрольні показники. Найвищі рівні FGF 23 були виявлені на пізніх стадіях захворювання. Порівняно з контролем та доклінічними стадіями ДН на пізніх етапах захворювання порушення мінерального обміну характеризуються гіперфосфатемією. Визначено, що у хворих на ДН підвищення рівнів FGF 23 асоціюється з тривалістю та ступенем компенсації цукрового діабету. Виявлені кореляційні зв'язки вмісту FGF 23 з функціональним станом нирок: зворотний – зі швидкістю клубочкової фільтрації, прямий – з альбумінурією.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, фосфорно-кальцієвий обмін, фактор росту фібробластів 23, хронічна хвороба нирок.

Для цитування: Топчій І. І., Якименко Ю. С., Гальчинська В. Ю., Семенових П. С., Самохіна Л. М., Щенявська О. М., Кірієнко О. М. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 47–53.

ВСТУП

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні цукрового діабету (ЦД), хронічні ускладнення цього захворювання залишаються ключовою проблемою терапії [4, 5]. Діабетична нефропатія (ДН) є одним із найбільш серйозних наслідків ЦД, що призводить до підвищення інвалідизації і смертності хворих [17]. Це ускладнення розвивається у 40–45 % хворих на ЦД і багато в чому зумовлює його прогноз. ДН стоїть на другому місці після серцево-судинних захворювань серед причин летальності у хворих на ЦД 2 типу. ДН є найбільш частою причиною розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). Згідно зі статистичними даними, хворі на ЦД зберігають лідерство за потребою в гемодіалізі та трансплантації нирок [5, 17]. Водночас фактори, що визначають темпи прогресування ураження нирок при ЦД 2 типу, залишаються мало вивченими. Це тим більш тривожно, що поширеність ниркової недостатності зростає переважно за рахунок хворих на ЦД 2 типу.

Слід зазначити, що нирки є основним органом, який регулює фосфорно-кальцієвий гомеостаз. Неминучим наслідком прогресування нефропатії стає порушення обміну фосфору та кальцію. При ХХН, а саме при ДН, порушуються всі ланки регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить не тільки до мінеральних порушень, але й до кісткової патології [2].

Цей комплекс метаболічних порушень мінерального обміну і ураження кісткової тканини при ХХН був визначений у 2009 році організацією «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO®) як ХХН-мінерально-кісткові порушення (ХХН-МКП), що характеризуються відхиленням від норми показників концентрації в крові фосфору, кальцію, паратиреоїдного гормону (ПТГ) і вітаміну D, порушеннями структури кісткової тканини, кальцифікацією судин та інших тканин [3, 15]. Збільшення концентрації фосфору і кальцію в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на ХХН [13, 15].

Згідно з сучасними даними, регуляція фосфорно-кальцієвого обміну здійснюється не лише завдяки ПТГ та вітаміну D, але й за участю нових метаболічно активних речовин, так званих фосфатонінів – циркулюючих ендокринних регуляторів ниркового метаболізму фосфатів і кісткової мінералізації. До фосфатонінів належить фактор росту фібробластів 23 (FGF 23) – новий ендокринний регулятор незалежного від ПТГ механізму ниркового метаболізму фосфору та кальцію. За даними останніх публікацій, FGF 23 є найбільш раннім маркером прогресування мінеральної кісткової хвороби при ХХН. Зокрема виявлено, що рівень FGF 23 в крові може підвищуватися ще до появи вторинного гіперпаратиреозу та зміни сироваткової концентрації фосфору [1, 7, 11].

Важливо відзначити, що розвиток ДН асоціюється зі значним зростанням серцево-судинних порушень. Високу частоту поєднання серцево-судинних захворювань і ДН пов'язують зі спільними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, запалення, оксидативний стрес, зниження біодоступності оксиду азоту та ремоделювання судин [3, 18]. Показано, що у пацієнтів з коронарним атеросклерозом при зниженні клубочкової фільтрації, незалежно від інших факторів ризику, підвищується ризик інфаркту міокарда або смерті більш ніж у 2 рази [9]. Формування серцево-судинної патології при ДН призводить до підвищення інвалідизації та смертності і значно погіршує прогноз хворих [3, 9].

За мірою прогресування ХХН у механізм формування патології серцево-судинної системи включаються нові чинники. До нетрадиційних факторів ризику відносять порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму, що можуть призводити до кальцифікації судин і розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи у пацієнтів з атеросклерозом і ХХН [9, 15].

Крім того, результати численних досліджень дають змогу говорити про тісний патофізіологічний зв'язок між серцево-судинною патологією і FGF 23 на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії та визначати FGF 23 як новий незалежний фактор серцево-судинного ризику для пацієнтів із патологією нирок.

Нещодавно були отримані дані, які свідчать про те, що детальність у хворих, які отримують лікування методом гемодіалізу, прямо корелює з рівнем FGF 23, незалежно від концентрації фосфору в крові [10, 12]. Одним із пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF 23 може слугувати виявлена незалежна асоціація FGF 23 з гіпертрофією лівого шлуночка [8].

Незважаючи на інтенсивність досліджень FGF 23, його роль у порушеннях мінерального обміну і розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ДН вивчена недостатньо. Розроблення методів запобігання розвитку кардіоваскулярних ускладнень при ДН потребує подальших досліджень на різних стадіях захворювання, включаючи ранні.

У зв'язку з цим метою роботи було вивчення вмісту FGF 23, концентрацій фосфору та кальцію в сироватці крові хворих на ДН залежно від функціонального стану нирок і кардіогемодинамічних порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В процесі виконання роботи нами було обстежено 149 осіб. До основної групи включили 107 хворих на ЦД 2 типу з ДН, віком від 48 до 79 років. Хворі були розподілені на групи залежно від ступеня ураження нирок (класифікація С. Е. Mogensen, 1983). Першу групу склали 45 осіб з початковими доклінічними стадіями захворювання – ДН I–II стадій. Друга група складалася з 24 хворих на ДН III стадії. В третю групу увійшло 38 пацієнтів з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією і порушенням азотовидільної функції – ДН IV стадії.

Групу порівняння склали 22 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) від 37 до 72 років. Діагноз та стадії ГХ встановлювали згідно з настановою і клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб.

З дослідження виключали осіб із декомпенсацією цукрового діабету, наявністю первинної патології нирок (гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), тяжкими захворюваннями печінки, онкологічними захворюваннями, системною патологією.

Проводили ретельне клінічне і лабораторне обстеження хворих. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозованого гемоглобіну HbA1c. Концентрацію альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи («Гранум», Україна). Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI.

Серцеву гемодинаміку вивчали методом кількісної ехокардіографії з розрахунками параметрів за L.Teicholz зі співавторами (1972). Оцінювали такі показники: кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМП ЛШ) і задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) в діастолу.

Концентрацію кальцію та фосфору в сироватці крові вивчали з використанням набору реагентів фірми «Cormau» (Польща). Принцип методу засновано на тому, що іони кальцію та фосфору в лужному середовищі утворюють фіолетовий комплекс з о-крезолфталейнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення утвореного комплексу, вимірювана при довжині хвилі 570–580 нм, пропорційна концентрації іонів у пробі.

Вміст FGF 23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми «Biomedica» (Австрія). Як індикаторний фермент використовували пероксидазу хрому.

Пацієнти, які брали участь в дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінно-

сті між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна похибка менш як 5 % ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порушення кальцієво-фосфорного обміну формує два основних провідних синдроми: резорбцію кісткової тканини і ектопічну кальцифікацію. Найбільш несприятливою є кальцифікація серцево-судинної системи, клінічне значення якої полягає у фатальному підвищенні ризиків кардіоваскулярної смерті. Кальцифікація фосфатами кальцію починається з інтими судин і в подальшому захоплює шар гладеньком'язових клітин, формуючи жорсткість судин [2]. Кальцифікація, яка відбувається внаслідок порушень кальцієво-фосфорного обміну, дещо відрізняється від уражень судин при кардіоваскулярних захворюваннях. Однак при ХХН присутні обидва типи порушень. У серцевому м'язі також утворюються осередки ектопічних кальцифікатів, що знижують скорочувальну функцію міокарду. Процес формування ектопічних кальцифікатів стимулюється появою остеобластоподібних клітин, депозицією кристалів фосфату кальцію, збільшенням концентрації FGF 23, фетуїну А, матричних протеїнів та інших сигнальних клітин. У наш час приділяється величезна увага зростанню концентрації FGF 23 та його ролі в прогресуванні фосфорно-кальцієвих порушень при ХХН. Клінічним наслідком ектопічної кальцифікації серцево-судинної системи є розвиток аритмій (раптова смерть), серцевої недостатності і підвищення смертності від усіх кардіоваскулярних порушень [8, 14, 16]. Однак, стан кальцієво-фосфорного гомеостазу і механізми розвитку його порушень у хворих на ДН залежно від стадії захворювання залишаються недостатньо вивченими.

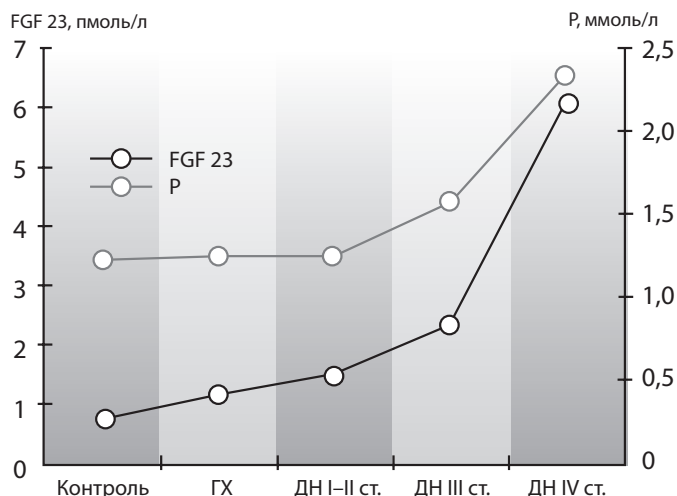


Рис. 1. Вміст FGF 23 та фосфору в периферичній крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Аналіз результатів нашого дослідження вмісту FGF 23 у сироватці крові хворих на ДН виявив вірогідне зростання концентрації цього фактора вже на початкових стадіях ДН, $p < 0,05$. Так, у хворих на ДН I-II стадій концентрація FGF 23 підвищувалась порівняно з контролем і становила ($1,47 \pm 0,11$) пмоль/л (рис. 1). Концентрація FGF 23 в контрольній групі становила ($0,74 \pm 0,11$) пмоль/л. Прогресування ДН супроводжувалось більш суттєвим зростанням FGF 23 і в групі хворих із ДН III стадії концентрація фактора становила ($2,34 \pm 0,14$) пмоль/л. Найвиразніше підвищення досліджуваного показника було виявлено на пізніх стадіях захворювання. У хворих третьої групи (ДН IV стадії) концентрація FGF 23 зростає до ($6,06 \pm 0,54$) пмоль/л.

FGF 23 виробляється у кістковій тканині, а саме в остеокластах і остеобластах. У фізіологічних умовах цей ендокринний фактор росту контролює екскрецію фосфатів нирками шляхом блокади натрій-фосфатного ко-транспортера NaPi2a та NaPi2c в епітелії проксимальних

ТАБЛИЦЯ 1

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ ХВОРИХ НА ДН НА РІЗНИХ СТАДІЯХ УРАЖЕННЯ НИРОК ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ДН (n = 63)			Хворі на ГХ (n = 19)	Контроль (n = 10)
	1 група (n = 18)	2 група (n = 12)	3 група (n = 28)		
Вік, роки	56,13 ± 4,3	59,45 ± 5,3	64,37 ± 6,8	61,24 ± 6,8	49,53 ± 4,5
Тривалість ЦД, роки	2,22 ± 0,3	5,84 ± 2,1	12,32 ± 2,5	–	–
Креатинін, мкмоль/л	84,37 ± 8,96	90,71 ± 0,29*	173,24 ± 2,12*	78,32 ± 1,22*	73,27 ± 0,52
HbA1c, %	6,2 ± 3,17*	7,9 ± 2,13*	8,3 ± 0,16*	4,3 ± 1,27	5,3 ± 1,14
МАУ, мг/л	27,45 ± 2,15	170,51 ± 4,23*	525,45 ± 5,31*	18,32 ± 2,11	15,23 ± 3,13
ЗХС, ммоль/л	5,17 ± 3,25	5,67 ± 2,17*.#	6,52 ± 2,15*.#	4,32 ± 1,25	4,12 ± 1,16
Тригліцериди, ммоль/л	1,54 ± 1,15*.#	1,72 ± 2,11*.#	2,21 ± 2,05*.#	1,08 ± 0,96	1,12 ± 1,23
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	95,16 ± 3,22	72,13 ± 1,25	28,54 ± 2,35*	92,17 ± 2,55	90,15 ± 3,11
Ca, ммоль/л	3,04 ± 0,11	2,79 ± 0,13	2,62 ± 0,12	2,92 ± 0,21	2,88 ± 0,12
P, ммоль/л	1,26 ± 0,12	1,57 ± 0,11	2,35 ± 0,24*	1,25 ± 0,15	1,23 ± 0,13
Ca ЧР, ммоль/л	3,8 ± 0,7	4,38 ± 0,42	6,1 ± 0,19*	3,65 ± 0,17	3,54 ± 0,12

Примітки: * – різниця показників порівняно з контролем вірогідна; $p < 0,05$; # – різниця з групою порівняння (ГХ) вірогідна, $p < 0,05$.

ТАБЛИЦЯ 2

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ FGF 23 ТА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ДН

Показники, що корелюються	ДН I–II ст.		ДН III ст.		ДН IV ст.	
	r	p	r	p	r	p
Тривалість ЦД	+0,42	< 0,04	+0,52	< 0,04	+0,63	< 0,01
HbA1c	+0,37	< 0,05	+0,68	< 0,03	+0,56	< 0,01
МАУ	+0,44	< 0,05	+0,56	< 0,02	+0,75	< 0,04
ШКФ базальна	-0,11	> 0,05	-0,52	< 0,04	-0,64	< 0,01
Креатинін	+0,12	> 0,05	+0,41	< 0,05	+0,57	< 0,03
P	+0,21	> 0,05	+0,32	< 0,05	+0,73	< 0,02

каналів, впливає на вітамін D завдяки інгібуванню 1- β гідроксилази (CYP27), яка перетворює 25(OH)D в активну форму – 1,25(OH) $_2$ D. Крім того, він пригнічує екскрецію інтестинального натрій-фосфатного транспортера NPT2b, зменшуючи таким чином всмоктування фосфатів у кишківнику [18].

Все більше уваги приділяють вивченню участі FGF 23 у механізмах прогресування патології нирок і ДН зокрема.

У нашому дослідженні проаналізовано основні клініко-біохімічні та інструментальні характеристики у хворих на ЦД з ДН залежно від концентрації FGF 23. Особливу увагу приділяли таким параметрам: тривалість цукрового діабету, рівні систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), концентрація глікозованого гемоглобіну, рівень мікроальбумінурії (МАУ), вміст загальної холестерину (ЗХС) та тригліцеридів у сироватці крові, базальні значення креатиніну крові та ШКФ (табл. 1).

Аналіз досліджуваних показників показав, що прогресування ДН залежить від тривалості та ступеня компенсації ЦД і супроводжується вірогідним зростанням рівнів САТ і ДАТ.

У дослідженнях останніх років доведено, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну тісно корелює зі зростанням смертності. Встановлено, що гіперфосфатемія збільшує ризик судинної кальцифікації, яка пов'язана з підвищенням артеріального тиску, гіперкінетичною циркуляцією, збільшенням роботи серця, високим стресом артеріальної стінки і кардіоваскулярною летальністю. Виявлено, що у пацієнтів з гіперфосфатемією порівняно з тими, у яких визначено нормофосфатемію, на 52 % вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, на 26 % – раптової смерті, на 39 % – цереброваскулярних ускладнень [6, 15, 19].

В дослідженні «The Spokane Heart Study» було продемонстровано, що високий рівень сироваткового фосфору є незалежним предиктором кальцифікації коронарних артерій, який, у свою чергу, був порівнянний з традиційними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця.

Ризик виникнення несприятливих наслідків починається з концентрації фосфору в рамках верхньої межі нормального діапазону. На особливу увагу заслуговує зв'язок між концентрацією фосфору в крові і проявами ХХН в додіалізованому періоді, а також серед населення в цілому у осіб без ХХН [12, 18]. Зміни кальцієво-фосфорного обміну можуть бути незалежним критерієм порушення ШКФ

та інших традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

У хворих на ДН було виявлено порушення ліпідного обміну, а саме: підвищення рівнів ЗХС та тригліцеридів (табл. 1). Найвиразніші зміни ліпідного спектру крові хворих на ДН були виявлені при аналізі рівнів тригліцеридів. Уже на ранніх стадіях захворювання рівні тригліцеридів у сироватці крові хворих підвищувались на 38 % порівняно з контролем. Найсуттєвіші зміни ЗХС були виявлені у хворих на пізніх стадіях ДН.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Показано, що у більшості хворих на цукровий діабет і ДН зокрема є певні порушення ліпідного обміну, які зберігаються й після корекції показників глюкози крові. Вони настільки характерні, що отримали назву «діабетична дисліпідемія».

З метою виявлення взаємозв'язків між рівнями FGF 23 та основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН було проведено кореляційний аналіз (табл. 2).

Виявлені кореляції свідчать про тісний взаємозв'язок показників функціонального стану нирок з рівнями FGF 23. Підвищення показників креатиніну та МАУ супроводжувалось зростанням рівнів FGF 23. Було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом FGF 23 та ШКФ (табл. 2). Слід зазначити, що прогресивне підвищення рівня FGF 23 в сироватці крові разом зі зниженням ШКФ відзначається і в інших дослідженнях [18].

Прямий кореляційний зв'язок було виявлено між рівнями фосфору та рівнями FGF 23, проте він був характерним лише для пізніх стадій ДН.

Досить сильні прямі кореляційні зв'язки були виявлені між тривалістю ЦД і показником компенсації вуглеводного обміну HbA1c (табл. 2).

Відомо, що FGF 23 проявляє свої біологічні ефекти через активацію FGF-рецепторів з різним ступенем афінності (FGFR1, FGFR3 і FGFR4) і ко-рецептора Klotho. FGFR-рецептори, зв'язуючись з білком Klotho¹, стають у 1000 разів

¹ Білок Klotho – трансмембранний білок з молекулярною вагою 130 kDa, відкритий у 1997 р. М. Kuro-о зі співавторами, продукується у багатьох тканинах організму, але в найбільшій кількості у нирках. Він відіграє важливу роль у таких фізіологічних процесах, як метаболізм глюкози, калію, кальцію, фосфатів, регулювання рівнів загальної холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності та ін.

чутливішими для взаємодії з FGF 23, ніж інші FGF-рецептори або білок Klotho окремо. Одночасна дія системи FGF 23/Klotho на нирки полягає у пригніченні проксимальної реабсорбції фосфору (подібно до ефекту ПТГ) і зниженні його вмісту в крові внаслідок зниження експресії натрій-фосфатних ко-транспортів NPT2a і NPT2c [3, 13].

Інший ключовий аспект біологічної дії FGF 23 полягає у зниженні 1 α -гідроксилазної активності (на відміну від ефекту ПТГ), що призводить до пригнічення синтезу кальцітролу (1,25 (ОН) $_2$ D $_3$), який є його контррегуляторним фактором. Поряд із посиленням порушень синтезу кальцітролу та ініціації вторинного гіперпаратиреозу FGF 23 у пацієнтів з ХХН прискорює прогресування ниркової недостатності, викликає гіпертрофію ЛШ, розвиток серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда) і необхідність хірургічного втручання на коронарних судинах зі збільшенням серцево-судинної смертності.

Результати численних досліджень свідчать про тісний патофізіологічний зв'язок між FGF 23 і кардіоваскулярною патологією при ХХН на всіх етапах розвитку та прогресування ХХН і закінчуючи трансплантацією нирки.

За даними літератури, навіть часткова втрата функцій нирок, що призводить до порушення фосфорно-кальцієвого обміну, індукує розвиток патології кісткової тканини, морфологічно характеризується як ренальна остеодистрофія і посилює частоту серцево-судинних ускладнень [3, 19].

Згідно з результатами нашого дослідження та даними літератури, при високому рівні фосфору в крові спостерігається й високий рівень FGF 23. У хворих з термінальною стадією ХХН цей факт мав би відображати вторинність впливу FGF 23 на летальність. Однак недавно були отримані дані, які свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF 23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [9]. Одним із пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF 23 може бути виявлена незалежна асоціація FGF 23 з гіпертрофією лівого шлуночка [8].

З метою визначення взаємозв'язку між зростанням концентрації FGF 23 та виникненням і прогресуванням серцево-судинних ускладнень при ДН ми проаналізували деякі показники загальної гемодинаміки і структурних параметрів серця на різних стадіях захворювання (табл. 3).

Слід зазначити, що з прогресуванням захворювання зростали основні показники загальної гемодинаміки та дані ехокардіоскопії. У пацієнтів другої та третьої груп виявлено вірогідне підвищення САТ та ДАТ порівняно з показниками першої групи пацієнтів ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦЯ 3

ПОКАЗНИКИ ЗАГАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТРУКТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

Показники	ДН I–II ст. (n = 68)	ДН III ст. (n = 52)	ДН IV ст. (n = 40)	Контроль (n = 20)
САТ, мм. рт. ст.	146,32 \pm 11,51	162,24 \pm 14,21*	172,13 \pm 23,12*	122,34 \pm 12,46
ДАТ, мм. рт. ст.	81,24 \pm 6,45	95,37 \pm 8,96*	96,24 \pm 4,12*	78,16 \pm 5,24
ТМПЛШ, см	1,11 \pm 0,13	1,19 \pm 0,24	1,31 \pm 0,11*	0,81 \pm 0,15
ТЗСЛШ, см	1,09 \pm 0,32	1,18 \pm 0,45	1,29 \pm 0,38*	0,79 \pm 0,52

Примітка. * – різниця показників в порівнянні з контролем вірогідна, $p < 0,05$.

У хворих з ДН III та IV ст. виявлено вірогідне збільшення лінійних розмірів серця через зростання ТМПЛШ та ТЗСЛШ в порівнянні з початковими стадіями захворювання ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про наявність вираженої гіпертрофії ЛШ практично в усіх хворих другої та третьої груп.

Аналіз змін сироваткового рівня FGF 23 залежно від рівня артеріального тиску виявив пряму кореляційну залежність між вмістом FGF 23 і САТ ($r = 0,57$; $p < 0,05$).

Також виявлено кореляційну залежність між зміною концентрацій FGF 23 і лінійними розмірами серця. Показано прямий кореляційний зв'язок між рівнями FGF 23 і ТЗСЛШ у хворих на ДН ($r = +0,53$; $p < 0,05$).

Дотепер немає достатнього розуміння патогенетичних зв'язків FGF 23 та ГЛШ. В експериментальних роботах, виконаних на тваринах, показано прямий вплив FGF 23 на розвиток ГЛШ, незалежно від артеріального тиску. При цьому характер ураження серцево-судинної системи може бути різноманітним і включає різні варіанти гіпертрофії лівого шлуночка, зміни судинної стінки, що ведуть до розвитку хронічної серцевої недостатності [7]. Так, у роботі С. Faul зі співавторами [8] було переконливо доведено, що FGF23 може призводити до розвитку ГЛШ незалежно від ко-рецептора білка Klotho, який експресується переважно в нирках і парашитоподібних залозах і відсутній в кардіоміоцитах. У низці досліджень також показано, що підвищення рівня FGF 23 пов'язане з порушеннями ендотелію, ступенем атеросклерозу, гіпертрофією міокарда, судинною кальцифікацією. Зокрема в роботі М. А. Mirza зі співавторами [14] отримані дані щодо асоціації високих рівнів FGF 23 з атеросклерозом, у ній автори висловлюють гіпотезу, що пояснює це явище пошкоджуючим впливом FGF 23 на ендотелій судин.

Таким чином, аналіз отриманих нами результатів та літературних даних дає підстави припустити можливість практичного використання визначення рівня FGF 23 в сироватці крові хворих на цукровий діабет як раннього діагностичного маркера ураження нирок, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

ВИСНОВКИ

У хворих на ДН встановлено прогресивне підвищення рівнів FGF 23, залежне від стадії захворювання. Уже на ранніх стадіях нефропатії виявляються високі рівні FGF 23, які майже в два рази перевищують контрольні показники. Найвищі рівні FGF 23 були виявлені на пізніх стадіях захворювання.

В порівнянні з контролем та доклінічними стадіями ДН на пізніх етапах захворювання порушення мінерального обміну характеризуються гіперфосфатемією.

У хворих на ДН підвищення рівнів FGF 23 асоціюється з тривалістю та ступенем компенсації ЦД. Виявлено кореляційні зв'язки вмісту FGF 23 з функціональним станом нирок – зворотний зі ШКФ і прямий з МАУ.

Очевидно, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну є предиктором зростання числа ускладнень у хворих на діабет і повинно бути у фокусі вивчення його клінічного значення для ідентифікації та лікування пацієнтів з високим ризиком. Це сприятиме глибшому розумінню механізмів патогенезу ДН, покращенню диференційної діагностики та створенню принципово нових напрямків терапії цього захворювання.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Милованова Л. Ю., Козловская Л. В., Маркина М. М. Морфогенетические белки – фактор роста фибробластов-23 (FGF23) и кло-то в сыворотке крови больных с хронической болезнью почек, как маркеры сердечно-сосудистого риска // Клиническая медицина. – 2015. – № 12. – С. 32–38.
2. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Плотникова А. А., Добромислов И. А. Эктопическая минерализация при хронической болезни почек – механизмы, патогенез, современные возможности профилактики и лечения // Современная медицинская наука. – 2012. – № 1. – С. 16–33.
3. Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Козловская Л. В., Мухин Н. А. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2013. – № 6. – С. 17–24.
4. Тронько М. Д., Чернобров А. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Здоров'я України. – 2015. – № 127. – С. 16.
5. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2017. – Вип. 1 (55). – С. 168–177.
6. Cozzolino M., Gentile G., Mazzaferro S. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 62. – P. 984–992. – doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.379.
7. De Jong M. A., Mirkovic K., Mencke R. Fibroblast growth factor 23 modifies the pharmacological effects of angiotensin receptor blockade in experimental renal fibrosis // Nephrol. Dial. Transplant. – 2017. – Vol. 32. – P. 73–80. – doi: 10.1093/ndt/gfw105.
8. Faul C., Amaral A. P., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, no. 11. – P. 4393–4408. – doi: 10.1172/JCI46122.
9. Colbert G., Jain N., de Lemos J. A., Hedayati S. S. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 10, no. 3. – P. 515–529. – doi: 10.2215/CJN.03600414.
10. Guillaume J., Jean-Claude, Thierry V. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, no. 9. – P. 2792–279. – doi: 10.1093/ndt/gfp191.
11. Isakova T., Ix J. H., Sprague S. M., Raphael K. L. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 26, no. 10. – P. 2328–2339. – doi: 10.1681/ASN.2015020117.
12. Isakova T., Wahl P., Vargas G. S., Gutiérrez O. M. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, no. 12. – P. 1370–1378. – doi: 10.1038/ki.2011.47.
13. Menon C. M., Ix J. H. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2013. – Vol. 1371. – doi: 10.1111/nyas.12283.
14. Mirza M., Alsjio J., Hammarstedt A. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31, no. 1. – P. 219–227. – doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214619.
15. Oliveira R. B., Cancela A. L., Gracioli F. G. et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, no. 2. – P. 286–291. – doi: 10.2215/CJN.05420709.
16. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // Kidney Int. – 2012. – Vol. 82, no. 7. – P. 737–747. – doi: 10.1038/ki.2012.176.
17. Whiting D. R., Guariguata L., Weil C. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 94, no. 3. – P. 311–321.
18. Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376, no. 9752. – P. 1543–1551. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.
19. Zoccali C., Ruggenenti P., Perna A. et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22, no. 10. – P. 1923–1930. – doi: 10.1681/ASN.2011020175.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

NEPHROLOGY DEPARTMENT

Ivan I. Topchiy, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department

Polina S. Semenovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

Olexandr N. Kiriyyenko, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow

Yulia S. Yakymenko, Junior Research Fellow

LABORATORY OF IMMUNO-BIOCHEMICAL AND MOLECULAR GENETIC STUDIES

Valentyna Y. Halchynska, Cand. Sci. (Biology), Chief of the Laboratory

Lubov M. Samokhina, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow

Olena M. Shchenyavska – Researcher



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ НЕФРОЛОГІЇ

Топчій Іван Іванович – завідувач відділу, д.м.н., проф.,

Семенових Поліна Станіславівна – старший науковий співробітник, к.м.н.

Кірієнко Олександр Миколайович – старший науковий співробітник, к.м.н.

Якименко Юлія Сергіївна – молодший науковий співробітник

ЛАБОРАТОРІЯ ІМУНО-БІОХІМІЧНИХ

І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гальчінська Валентина Юріївна – завідувачка лабораторією, к.б.н.

Самохіна Любов Михайлівна – старший науковий співробітник, к.б.н.

Щенявська Олена Миколаївна – науковий співробітник



SUMMARY

Disorders of calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetic nephropathy

Ivan I. Topchii, Polina S. Semenovykh,
Valentyna Yu. Halchynska, Yulia S. Yakymenko,
Lubov M. Samokhina, Olena M. Shchenyavska,
Oleksandr M. Kirienko

*Mala Therapy National Institute of the NAMSU,
the Academy of Medical Sciences of Ukraine,
2A L. Mala Ave., Kharkiv 61039, Ukraine*

An increase of phosphorus concentration in blood plasma is a proven risk factor of vascular calcification and cardiovascular system complications in patients with chronic kidney disease. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is an endocrine growth factor, which is the main regulator of phosphates homeostasis. The aim of the study was to determine FGF 23 levels, and concentrations of phosphorus and calcium in blood serum in patients with diabetic nephropathy (DN), depending on the functional state of the kidneys. It was found that in patients with DN, a progressive increase of FGF 23 levels takes place depending on the stage of the disease. Already in the early stages of nephropathy, high levels of FGF 23 are detected, which almost double the control values. The highest levels of FGF 23 were found in the late stages of the disease. Compared with the control and preclinical stage of DN in the late stages metabolic disturbances are characterized by hyperphosphataemia. It was shown that in patients with DN an increase of FGF 23 level is associated with diabetes mellitus duration and compensation. The correlation of FGF 23 level with the functional state of the kidneys was found – the inverse with the glomerular filtration rate and the direct with albuminuria.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, calcium and phosphorus metabolism, fibroblast growth factor 23, chronic kidney disease.

For citation: Topchii II, Semenovykh PS, Halchyska VY, Yakymenko YS, Samokhina LM, Shchenyavska OM, Kirienko OM. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetic nephropathy. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(1):47–53 (In Ukr.)



Polina S. Semenovykh
polinasemenovykh@ukr.net



РЕЗЮМЕ

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных диабетической нефропатией

И. И. Топчий, Ю. С. Якименко, В. Ю. Гальчинская,
П. С. Семеновых, Л. М. Самохина, Е. Н. Щенявская,
А. Н. Кириенко

*Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», пр-т Любви Малой, 2-а,
Харьков 61039, Украина*

Увеличение концентрации фосфора в плазме крови является доказанным фактором риска кальцификации сосудов и развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) – эндокринный фактор роста, который является основным регулятором гомеостаза фосфатов.

Целью работы было изучение уровней FGF 23, концентраций фосфора и кальция в сыворотке крови больных диабетической нефропатией (ДН) в зависимости от функционального состояния почек. Установлено, что у больных ДН имеет место прогрессивное повышение уровней FGF 23 в зависимости от стадии заболевания. Уже на ранних стадиях нефропатии выявляются высокие уровни FGF 23, которые почти в два раза превышают контрольные показатели. Самые высокие уровни FGF 23 были обнаружены на поздних стадиях заболевания. По сравнению с контролем и доклинической стадией ДН на поздних этапах заболевания нарушения минерального обмена характеризуются гиперфосфатемией. Показано, что у больных ДН повышение уровня FGF 23 ассоциируется с продолжительностью и степенью компенсации сахарного диабета. Выявлены корреляционные связи уровня FGF 23 с функциональным состоянием почек – обратная со скоростью клубочковой фильтрации и прямая с альбуминурией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, фосфорно-кальциевый обмен, фактор роста фибробластов 23, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Топчий И. И., Якименко Ю. С., Гальчинская В. Ю., Семеновых П. С., Самохина Л. М., Щенявская Е. Н., Кириенко А. Н. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных диабетической нефропатией // Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 47–53.