

УДК 616.61-007.21-003.7-071

АНАЛИЗ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

С.А. Возианов, А.И. Бойко, Д.И. Курприн

Представлены данные обследования 120 пациентов: 31 пациент с кальций-оксалатным нефролитиазом единственной почки, оставшейся после нефрэктомии, 49 пациентов – с кальций-оксалатным нефролитиазом и двумя функционирующими почками, контроль составили 40 здоровых добровольцев. Пациенты были распределены на 3 группы. Больным выполняли биохимические исследования крови – уровень креатинина, мочевины, определения паратгормона, кальция ионизированного, фосфора и 25-гидроксивитамина D3. Анализировали наличие дефицита или недостаточности 25 (ОН) витамина D3 среди пациентов с мочекаменной болезнью и, в частности, при уролитиазе единственной почки. В проведенном исследовании было выявлено, что процент дефицита и недостаточности 25 (ОН) витамина D3 значительно больше в группах больных с нефролитиазом, особенно среди пациентов с МКБ единственной почки.

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

ЖАЛГЫЗ БӨЙРӨГҮНДӨ ТАШЫ БАР БЕЙТАПТАРДА D ВИТАМИНИНИН ЖЕТИШСИЗДИГИНЕ ТАЛДОО ЖҮРГҮЗҮҮ

Бул макалада 120 бейтапка жүргүзүлгөн изилдөөнүн маалыматтары чагылдырылды: нефрэктомиядан кийин калган жалгыз бөйрөгүнүн кальций-оксалаттык нефролитиази менен ооруган 31 бейтап, кальций-оксалаттык нефролитиази менен ооруган, эки бөйрөгү тең иштеген 49 бейтап жана 40 дени сак ыктыярчылар көзөмөлдөөчү топту түзүштү. Бейтаптар үч топко бөлүнүштү. Оорулуулардын каны биохимиялык изилдөөдөн өттү – креатининдин, зааранын деңгээли, паратгормонду, иондошкон кальцийди, фосфорду жана D3түн 25-гидроксивитаминин аныктоо жүргүзүлдү. Бөйрөгүндө ташы бар бейтаптарда, тактап айтканда жалгыз бөйрөгүнүн уролитиазы менен ооругандарда 25 (ОН) D3 витаминин таңсыктыгына же жетишсиздигине талдоо жүргүзүлдү. Изилдөөнүн жүрүшүндө нефролитиаз менен ооруган оорулуулардын тобунда, өзгөчө жалгыз бөйрөгүндө заараташы бар бейтаптардын арасында 25 (ОН) D3 витаминин таңсыктыгы жана жетишсиздиги бир кыйла жогору экендиги аныкталды.

Түйүндүү сөздөр: заараташ оорусу; жалгыз бөйрөгү; кальций; фосфор; D витамини.

ANALYSIS OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS OF A SOLITARY KIDNEY

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

The article presents the data of a survey of 120 patients: 31 patients with calcium-oxalate nephrolithiasis of a solitary kidney remaining after nephrectomy, 49 patients with calcium-oxalate nephrolithiasis and two functioning kidneys, and control of 40 healthy volunteers. Patients were divided into 3 groups. Patients performed biochemical blood tests – levels of creatinine, urea, determination of parathyroid hormone, ionized calcium, phosphorus and 25-hydroxyvitamin D3. The presence of deficiency or insufficiency 25 (OH) D3 in patients with urolithiasis and in particular in urolithiasis of a single acquired kidney was analyzed. In the study, it was found that the percentage of patients with deficiency and insufficiency 25 (OH) D3 was significantly higher in the groups of patients with nephrolithiasis, especially among patients with urolithiasis of the solitary kidney.

Keywords: urolithiasis; solitary kidney; calcium; phosphorus; vitamin D.

Актуальность. Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, продолжает оставаться актуальной

проблемой современной медицины, поскольку имеет широкое распространение во всем мире и занимает

ведущее место в структуре хирургических болезней органов мочевыделительной системы. Распространенность МКБ в индустриально развитых странах оценивается в популяции в диапазоне от 5 до 12 %. Медико-социальное значение МКБ обусловлено тем, что у 2/3 пациентов она развивается в возрасте от 20 до 50 лет и приводит к инвалидизации почти 20 % больных. МКБ, ее рецидивирования остается одной из главных причин почечной недостаточности. От 3,6 до 7,3 % пациентов, которые нуждаются в проведении программного гемодиализа, составляют больные МКБ [1].

В Украине также наблюдаются высокие показатели общего количества и впервые выявленных больных МКБ с тенденцией к постепенному росту их числа. Так в 2014 г. было зарегистрировано 254 828 больных МКБ, в 2016 г. – 264767, т. е. на 3,9 % больше, чем в 2014-м. Уровень распространенности мочекаменной болезни в нашей стране также растет: в 2014 г. он составил 721,7 на 100 тыс. населения, а в 2016 г. – 757,0 (выше чем в 2014 г. на 4,9 %). Причем большинство пациентов трудоспособного возраста. Среди трудоспособных лиц темп прироста распространенности мочекаменной болезни за период с 2014 по 2016 г. составил 5,2 % [2]. У 73 % больных отмечают рецидивирующее течение МКБ. По поводу МКБ в Украине ежегодно выполняют около 2000 нефрэктомий [3].

Единой концепции этиопатогенеза МКБ до сих пор не существует. Развитие заболевания связано с рядом сложных обменных и физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом, так и в почках и мочевыводящих путях. Получено достаточно доказательств, что уролитиаз, будучи одной из ведущих урологических нозологий, представляет собой важную междисциплинарную проблему, в основе которой лежит тесное патогенетическое взаимодействие различных системных механизмов. Несмотря на внедрение в практику новых высокотехнологических методов хирургического лечения уролитиаза, частота рецидива камнеобразования остается довольно высокой.

Причиной возникновения нефролитиаза может стать нарушение кальций-фосфорного обмена, поскольку подавляющее большинство почечных камней формируется с участием кальция [4]. Важным регулятором кальций-фосфорного обмена, в том числе в почках, является витамин D. Исследования последних лет показали, что он влияет на многие другие функции организма. Низкий уровень витамина D в организме связан с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассеянным склерозом и другими аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, например, туберкулезом. Недостаток этого витамина также может

повлиять на развитие некоторых видов рака, в том числе толстой кишки, молочной железы и предстательной железы. Примерно у 40–60 % населения земного шара статус витамина D расценивается как недостаточный [5]. Институт медицины (Institute of Medicine) и Комитет эндокринологов, создающий рекомендации по клинической практике (Endocrine Practice Guidelines Committee), постановили, что дефицит витамина D у детей и взрослых – это клинический синдром, обусловленный низким уровнем 25 (ОН) D в сыворотке крови (ниже и от 20 до 50 нмоль/л). Уровень 25 (ОН) D от 50,1 до 74,9 нмоль/л рассматривать как недостаточность витамина D. Достаточным уровнем витамина D следует считать показатель 25 (ОН) D выше 75 нмоль/л [5]. Некоторые исследователи отмечают, что наблюдается увеличение распространенности гиповитаминоза D у пациентов с камнями в почках, хотя биологический эффект дефицита витамина D в полном объеме еще не известен [6]. Дефицит витамина D у пациентов с рецидивирующим течением МКБ приводит к вторичному увеличению паратгормона для поддержания стабильного уровня кальция в сыворотке крови [7].

Влияние витамина D на обмен кальция – это, прежде всего, поддержание нормальных уровней кальция крови за счет повышения его всасывания в кишечнике, реабсорбции в почках, активации самого 25 (ОН) витамина D3 и мобилизации кальция из костей; в сложном воздействии на костную ткань – с одной стороны, он стимулирует активность остеобластов и минерализации костной ткани, и в условиях дефицита витамина D3 или дефекта VDR развиваются рахит у детей или остеопороз – у взрослых. С другой стороны, витамин D способствует резорбции костной ткани за счет увеличения числа остеокластов, что также может приводить к повышенной мобилизации кальция из костей [8].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена также является одной из составляющих прогрессирующего поражения почек. Снижение клубочковой фильтрации и секреторной функции канальцев приводит к совокупному снижению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором стимуляции выработки паратиреоидного гормона (ПТГ), который, в свою очередь, приводит к компенсаторной гиперэкскреции фосфатов, стимулирует выход кальция из костей, увеличивает всасывание его в кишечнике и реабсорбцию в почках, повышает образование 1,25-ОН D3, который синтезируется в почках из 25-ОН D3 под влиянием фермента 1-альфагидроксилазы.

Нефрэктомия, несмотря на успехи в области диагностики и лечения почечной патологии,

остаётся достаточно частой операцией. В Украине выполняется более 4000 нефрэктомий в год. В оставшейся после нефрэктомии почке происходят компенсаторные морфологические и функциональные изменения: гипертрофия клеток, интенсификация функциональной деятельности. Существует высокая вероятность снижения функции единственной почки за счет повышения нагрузки на нефроны и быстрого истощения функционального почечного резерва. После выполнения нефрэктомии в оставшейся почке чаще всего возникают пиелонефрит (47–89 %) и нефролитиаз (12–50 %). Нефролитиаз нередко выявляется уже через 1–4 года после нефрэктомии.

МКБ при единственной почке относится к особой форме патологии. В связи с тяжестью течения, высоким риском развития обтурационной анурии, гнойно-септических осложнений, частотой рецидивирования, отсутствием функционального резерва почки, наличием хронического пиелонефрита и быстро прогрессирующей хронической почечной недостаточности (ХПН) – с одной стороны, и сложностью выбора методов диагностики и лечения при резко ограниченном времени – с другой, уrolитиаз единственной почки выделен в отдельную клиническую форму МКБ [9]. В то же время данные литературы по этим вопросам противоречивы. Ряд авторов считают, что организм с единственной почкой функционально ни в чем не уступает. Другие доказывают, что даже при отсутствии признаков поражения единственной почки, пациенты после нефрэктомии имеют ограниченные резервы компенсаторных возможностей.

Цель исследования – выявление наличия дефицита и недостаточности витамина D3 у больных с МКБ единственной почки, а также их связь с различными параметрами кальциево-фосфатного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов: 31 пациент – с кальций-оксалатным нефролитиазом единственной почки, средний возраст которых составил $52,3 \pm 15,5$ года, 49 пациентов с двумя функционирующими почками и кальций-оксалатным нефролитиазом (средний возраст $49,7 \pm 14,5$ года), и 40 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $50,7 \pm 11,3$ года. Соответственно, пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа – пациенты с нефролитиазом единственной почки ($n = 31$);

2-я группа – пациенты с двумя почками и нефролитиазом ($n = 49$);

3-я группа – здоровые добровольцы ($n = 40$).

В 1-й группе средняя продолжительность заболевания МКБ составила $8,75 \pm 4,3$ года, во 2-й группе – $10,2 \pm 3,5$ года.

В обследование входило: определение биохимических показателей крови: креатинина, мочевины, осуществляемых по общепринятым методикам на фотометрическом биохимическом анализаторе Star Dust MC15, Испания; определения паратгормона, кальция ионизированного, фосфора и 25-гидроксивитамина D3 на иммунохемилюминисцентном анализаторе ADVIA Centaur фирмы Siemens. Для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу MDRD. Для анализа использовалась программа Statistica 6, при которой $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение. По возрасту и средним значениям индекса массы тела (ИМТ) статистически значимой разницы между группами не было выявлено (таблица 1). При анализе биохимических показателей крови средний уровень креатинина в 1-й группе составил $101,60 \pm 12,31$ мкмоль/л, во 2-й группе – $92,62 \pm 4,57$ мкмоль/л и в 3-й группе – $78,83 \pm 4,62$ мкмоль/л. Средний уровень мочевины в 1-й группе был $6,13 \pm 2,11$ ммоль/л, во 2-й группе – $6,0 \pm 1,63$ ммоль/л, в 3-й группе – $4,92 \pm 1,41$ ммоль/л. Средняя СКФ была статистически значимо ниже в группе больных с единственной почкой $62,06 \pm 10,83$ мл/мин/1,73 м², во 2-й группе средний уровень СКФ составил $77,92 \pm 19,05$ мл/мин/1,73 м² и в 3-й группе – $109 \pm 25,83$ мл/мин/1,73 м².

При сравнении групп по показателям кальций-фосфорного обмена: средний уровень ионизированного кальция плазмы крови (рисунок 1а) во 2-й группе составил $1,19 \pm 0,08$ ммоль/л, в 1-й 3-й группах был несколько выше $1,21 \pm 0,10$ ммоль/л и $1,24 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно; $p = 0,005$.

Средний уровень фосфора крови (рисунок 1б) также был выше в 3-й группе $1,14 \pm 0,14$ ммоль/л, во 2-й группе составил $0,96 \pm 0,22$ ммоль/л и в 1-й группе составил $1,05 \pm 0,25$ ммоль/л; $p = 0,001$.

Паратгормон (рисунок 1в) статистически значимо был выше у пациентов с нефролитиазом у которых его средний уровень составил: в 1-й группе – $85,28 \pm 17,75$ пг/мл, во 2-й группе – $61,68$ пг/мл $\pm 14,49$ пг/мл и в 3-й группе (здоровых добровольцев) средний уровень паратгормона составил $48,99 \pm 25,40$ пг/мл, $p = 0,02$.

Средний уровень 25 (ОН) D3 (рисунок 1 г) был статистически значимо ниже в 1-й группе $41,83 \pm 24,31$ нмоль/л, и значительно выше в 3-й и 2-й группах, где составил $66,57 \pm 35,49$ нмоль/л и $50,90 \pm 23,05$ нмоль/л, соответственно; $p = 0,003$.

При анализе выявлена обратная корреляционная связь уровня витамина D с возрастом

Таблица 1 – Характеристика групп по биохимическим показателям, возрасту и индексу массы тела

Показатели	$\bar{X} \pm SD$			Уровень значимости отличия, p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 49)	3-я группа (n = 40)	
Возраст (лет)	52,3 ± 15,5	49,7 ± 14,5	50,7 ± 11,3	0,39
ИМТ (кг/м ²)	29,56 ± 5,08	28,46 ± 4,52	25,86 ± 5,67	0,13
Креатинин крови (мкмоль/л)	101,60 ± 12,31 ^{#S}	92,62 ± 4,57* ^S	78,83 ± 4,62* [#]	0,03
Мочевина крови (ммоль/л)	6,13 ± 2,11 ^S	6,0 ± 1,63 ^S	4,92 ± 1,41* [#]	0,005
СКФ (мл/хв/1,73 м ²)	62,06 ± 10,83 ^{#S}	77,92 ± 19,05* ^S	109,33 ± 25,83* [#]	0,003

Примечание. Для сравнения использованы однофакторный дисперсионный анализ и критерий Шеффе (в случае нормального закона распределения) или критерий Крускала – Уоллиса и критерий Данна (в случае закона распределения, отличного от нормального).

* – отличие от 1-й группы статистически значимое (p < 0,05); # – отличие от 2-й группы статистически значимое (p < 0,05); \$ – разница от 3-й группы статистически значима (p < 0,05); & – отличие от 4-й группы статистически значимое (p < 0,05).

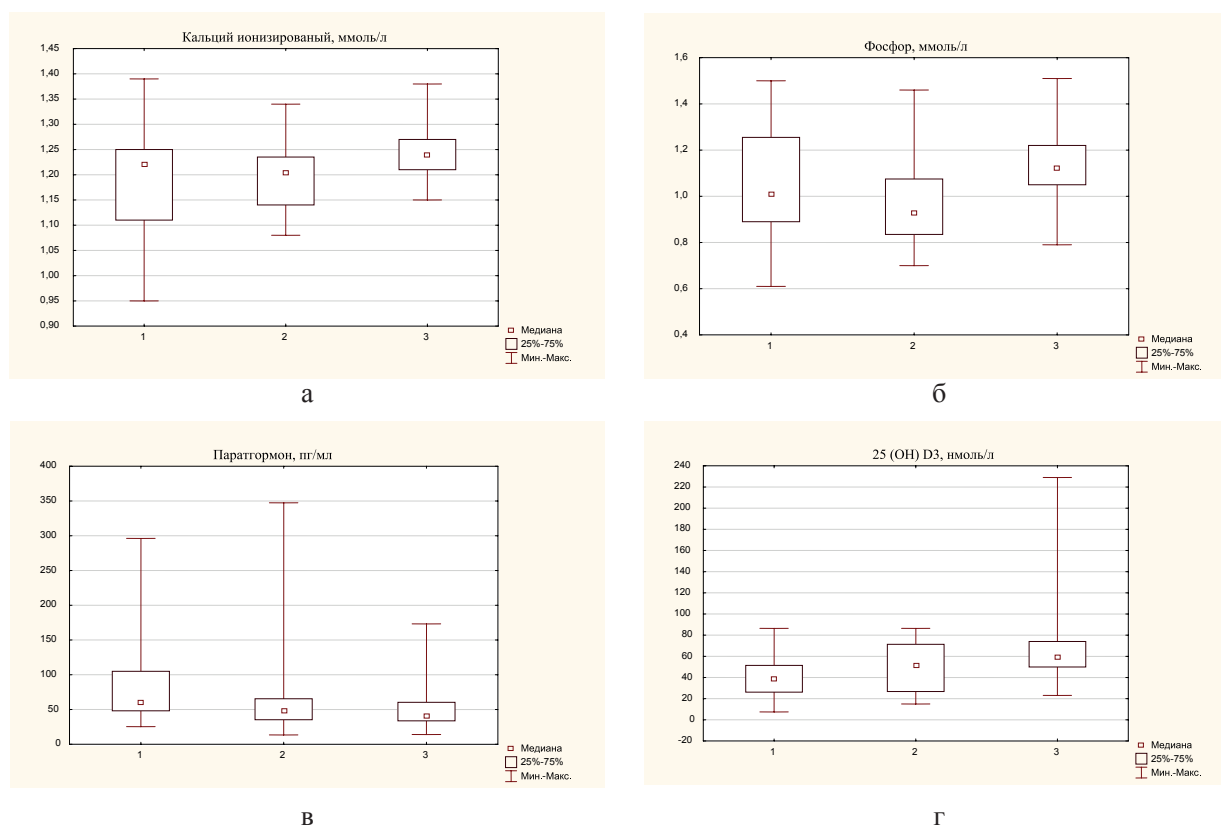


Рисунок 1 – Результаты сравнения количественных признаков в группах: а – кальций ионизированный; б – фосфор; в – паратгормон; г – витамин D

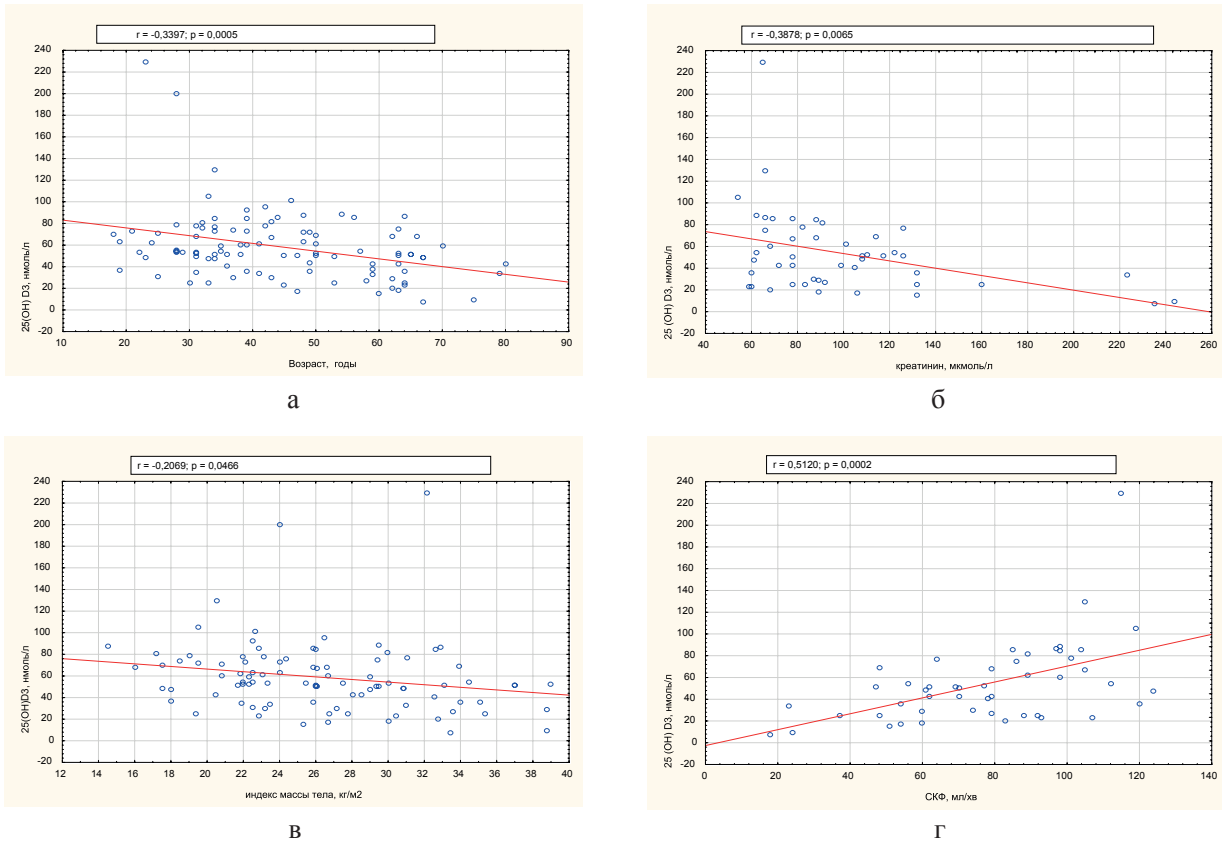


Рисунок 2 – Связь уровня витамина D:

а – с возрастом пациентов; б – с уровнем креатинина крови; в – с ИМТ; г – с СКФ

пациентов (рисунок 2а) $r = -0,3397$; $p = 0,0005$; уровнем креатинина крови (рисунок 2б) $r = -0,3878$; $p = 0,0065$; при этом имелась слабая обратная связь с ИМТ (рисунок 2в) $r = -0,2069$; $p = 0,0466$; и сильная прямая связь со скоростью клубочковой фильтрации (рисунок 2г) $r = 0,5120$; $p = 0,0002$.

В процентном соотношении обнаружено, что среди пациентов с нефролитиазом имелось значительно больше дефицита витамина D. Среди пациентов с нефролитиазом единственной почки дефицит 25 (ОН) D3 составил 68 %, у 12 % имелась недостаточность, у 50 % пациентов с нефролитиазом и двумя функционирующими почками был дефицит витамина D, 21 % имели недостаточность. В контрольной группе дефицит наблюдался у 29 % обследуемых, у 46 % была отмечена недостаточность витамина D. Наши данные отличаются от результатов других исследований [10–12], это может быть связано с особенностями питания в нашей стране и солнечной активностью.

В нашем исследовании мы наблюдали, что пациенты с нефролитиазом и дефицитом 25 (ОН) D3 имеют более высокие показатели паратормона,

т. е., возможно, у этих пациентов возникает вторичный гиперпаратиреоз из-за дефицита 25 (ОН) D3. В этом наши данные совпадают с результатами других авторов [7, 12].

Выводы

В проведенном исследовании мы можем констатировать, дефицит/недостаточность 25 (ОН) витамина D3 присутствует в значительной степени у пациентов с нефролитиазом, особенно при мочекаменной болезни единственной почки. Однако мы достоверно не знаем патофизиологического механизма, при котором дефицит 25 (ОН) витамина D3 приводит к образованию камней в почках. Необходимы дальнейшие исследования с изучением большего количества пациентов, страдающих МКБ, чтобы лучше понять роль 25 (ОН) витамина D3 в формировании конкрементов почек. Важно также изучить, поможет ли устранение дефицита витамина D3 в метафилактике уролитиаза у этих больных.

Литература

1. National Kidney and Urologic Disease Information Clearinghouse. Adult Kidney Stones. Department of

- Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Washington, D.C.: Government Printing Office; 2012. NIH publication 12–7865.
2. Сайдакова Н.О. Сечокам'яна хвороба: стан та проблемні питання надання спеціалізованої допомоги населенню в м. Києві / Н.О. Сайдакова // Урологія. 2018. № 1. С. 33–40.
 3. Дмитришин С.П. Сечокам'яна хвороба: епідеміологічні особливості в регіональному аспекті / С.П. Дмитришин // Урологія. 2015. № 19 (4). С. 21–9.
 4. Worcester E.M., Coe F.L. Clinical practice. Calcium kidney stones // *N Engl J Med*. 2010; 363 (10): 954–63.
 5. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. 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.
 6. Tang J., Chonchol M.B. Vitamin D and kidney stone disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013. 22: 383–389.
 7. Pipili C., Sekecioglu N., Oreopoulos D.G. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: a disease entity or vitamin D deficiency? // *Clin Nephrol*. 2012; 77:352–357.
 8. Wasserman R.H., Fullmer C.S. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses // *J Nutr*. 1995; 125: 1971S–1979S.
 9. Дутов В.В. Мочекаменная болезнь единственной почки: современные аспекты лечения: учеб. пособие / В.В. Дутов, Э.А. Мамедов, И.Г. Паршенкова. М.: МОНИКИ, 2015. 23 с.
 10. Ticinesi A. Idiopathic calcium nephrolithiasis and hypovitaminosis D: a case-control study // *Urology*. 2015.
 11. Eisner B.H. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis // *Urology*. 2012. 80:1007–1010.
 12. Elkoushy M.A. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic // *Urology*. 2012. 79:781–785.