

Механизмы снижения канальцевой реабсорбции фосфора после успешной аллотрансплантации трупной почки (АТП)

И.Э. Бородулин, О.Н. Котенко, Т.Ю. Никонова, В.П. Бузулина, И.П. Ермакова
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Московский городской нефрологический центр при городской клинической больнице № 52, г. Москва

The mechanism of reduction of tubular phosphate reabsorption after successful kidney transplantation

I.E. Borodulin, O.N. Kotenko, T.Yu. Nikonova, V.P. Buzulina, I.P. Yermakova

Ключевые слова: аллотрансплантация почки, реабсорбция фосфора, реабсорбция натрия, гиперпаратиреоз, экзогенный гиперкортицизм.

Максимальная реабсорбция фосфора (TmP/GFR) у 375 реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) с удовлетворительной функцией трансплантата на фоне трехкомпонентной (циклоsporин А (ЦиА), азатиоприн и кортикостероиды) и двухкомпонентной (азатиоприн и кортикостероиды) иммуносупрессии, а также у 36 больных с экзогенным гиперкортицизмом (бронхиальная астма) была снижена. TmP/GFR при гиперпаратиреозе была ниже, чем при нормальном уровне ПТГ, при сниженной реабсорбции натрия – ниже, чем при нормальной, при трех- и двухкомпонентной – аналогичной; при экзогенном гиперкортицизме – выше, чем у реципиентов АТП. TmP/GFR обратно коррелировала с ПТГ, CNa/GFR и CLi/GFR. При фиксированном ПТГ TmP/GFR отрицательно коррелировала с CNa/GFR и CLi/GFR, а при фиксированном CNa/GFR – с ПТГ. В подгруппах больных с нормальным ПТГ и CNa/GFR TmP/GFR была снижена у реципиентов АТП значительно, чем при экзогенном гиперкортицизме. Вывод: реабсорбция фосфора после АТП снижена вследствие гиперпаратиреоза, гиперкортицизма, уменьшения реабсорбции натрия и другого (других) фактора, возможно фосфатонина.

Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR) was reduced in 375 recipients with good renal allograft function and in 36 patients with exogenous hypercorticoisidism (bronchial asthma). Among them 161 recipients received CyA along with azathioprin and corticosteroids that was received by all allograft recipients. TmP/GFR was decreased in the allograft recipient compared to patients with normal PTH level ($p < 0,01$) and in recipients with reduced Na reabsorption compared to those with normal Na reabsorption ($p < 0,05$). The TmP/GFR level was increased in patients with hypercorticoisidism compared to that in kidney allograft recipients. There was no difference in TmP/GFR between recipients treated and not treated with CyA. A negative correlation was found between TmP/FGR and PHT, CNa/FGR and CLi/FGR ($p < 0,01$). Partial correlation estimation showed that TmP/GFR correlates with CNa/GFR and CLi/GFR at constant PTH and correlates with PTH at constant CNa/GFR and CLi/GFR. In patients with normal PTH and Can/GFR, the TmP/GFR level was reduced in allograft patients rather than in those with hypercorticoisidism. Conclusion: hypercorticoisidism, hyperparathyroidism, reduced Na reabsorption and possibly phosphatonin reduce phosphate reabsorption after kidney transplantation.

Введение

Канальцевая реабсорбция неорганического фосфора (Pi) играет ведущую роль в поддержании гомеостаза неорганического фосфора, очень важного для ряда клеточных функций и минерализации костей скелета. Согласно современным представлениям [1, 6, 7, 16–19, 24], около 80% профильтровавшегося Pi реабсорбируется в проксимальном канальце вторично-активным, натрий (Na)-зависимым механизмом, посредством Na/Pi-котранспортеров типа I, II и III, важнейшим из

которых является котранспортер типа IIa. Действие всех известных факторов, влияющих на канальцевую реабсорбцию Pi, прежде всего паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитриола и глюкокортикоидов, локализовано именно в этом отделе нефрона. После АТП, по литературным данным [5, 9, 21, 22], происходит снижение реабсорбции Pi, в основном под действием ПТГ, глюкокортикоидов, Na/Pi-котранспорта, а также еще одного фактора, пока не выделенного, предварительно названного фосфатонином, механизм действия которого отличается от такового у ПТГ. Влияние циклоспорина

А (ЦиА) на реабсорбцию P_i разными авторами оценивается по-разному: одни авторы [15, 20] обнаруживают снижение реабсорбции P_i под влиянием ЦиА, другие [9] – нет. Клиренсовых исследований, изучавших связь реабсорбции P_i с проксимальной реабсорбцией Na , в доступной литературе мы не обнаружили.

Целью данной работы явилось дальнейшее изучение влияния ПТГ, глюкокортикоидов, ЦиА, общей и проксимальной реабсорбции Na на канальцевую реабсорбцию P_i у реципиентов аллотрансплантированной почки на более обширном материале, чем предыдущие исследователи.

Материалы и методы

Канальцевая реабсорбция P_i изучена у 375 реципиентов АТП в возрасте от 16 до 57 лет, срок после АТП от 1 до 144 месяцев, с удовлетворительной функцией трансплантата (уровень креатинина в плазме крови от 0,07 до 0,15 ммоль/л), 161 – получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ЦиА, преднизолон и азатиоприн, группа X) и 214 – двухкомпонентную (преднизолон и азатиоприн, группа Y). Кроме того, исследовано 36 больных с экзогенным гиперкортицизмом (бронхиальная астма, группа Z).

Группы X и Y были разделены на подгруппы с нормальным (X1, 78 человек; Y1, 49 человек) и повышенным ПТГ (X2, 67 человек; Y2, 126 человек), нормальной (X3, 108 человек; Y3, 177 человек) и сниженной (X4, 37 человек; Y4, 32 человека) реабсорбцией Na , а также выделены подгруппы с нормальным ПТГ и нормальной реабсорбцией Na (X5, 50 человек; Y5, 35 человек). Из группы Z выделена подгруппа Z1 (16 человек, нормальный ПТГ и нормальная реабсорбция Na).

Суммарная реабсорбция P_i определялась с помощью показателя TmP/GFR , рассчитанного по Vijvoet [8].

О суммарной реабсорбции Na судили по величине его экскретируемой фракции из 1 литра клубочкового фильтрата (CNa/GFR).

Поскольку известно, что вся регуляция реабсорбции P_i осуществляется в проксимальном канальце, а реабсорбция Na может изменяться как в проксимальном, так и в дистальном канальце, необходимо было сравнить реабсорбцию P_i с проксимальной реабсорбцией Na . Для этой цели был использован клиренс экзогенного лития (CLi). Исследования многих авторов [2–4, 11, 25–27] позволяют сделать вывод о том, что Li реабсорбируется только в проксимальном канальце и в тех же пропорциях, что Na и вода. Фракционная экскреция Li (CLi/GFR) достаточно точно отражает объем жидкости, покидающей проксимальный каналец, что позволяет использовать CLi в качестве индикатора проксимальной канальцевой реабсорбции Na . CLi исследован у 86 реципиентов группы X.

В качестве показателя, характеризующего клубочковую фильтрацию (GFR), использовали клиренс эндогенного креатинина (Scr).

P_i в плазме крови и моче определяли фотометрически на биохимическом анализаторе RA-2000 фирмы «Вауг» (США).

Na в плазме крови и моче определяли на

пламенном фотометре IL-743 фирмы «Instrumental Laboratory» (США).

Li в плазме крови, взятой в 9.00 утра, а также в 2 утренних часовых порциях мочи (на фоне водной нагрузки 500 мл бидистиллированной воды в течение 10–15 минут), собранных после приема 600 мг карбоната Li (накануне в 22.00), определялся по разработанной нами методике [3] на атомно-абсорбционном спектрофотометре IL-151 фирмы «Instrumental Laboratory» (США) или «Analyst-100» фирмы «Perkin Elmer» (США).

ПТГ определялся иммуноферментным методом наборами RJA или на анализаторе «Elecsys 1010». Поскольку ПТГ определялся с помощью разных наборов реактивов и соответственно по разным нормам, для более точной оценки результатов использовался T-score, определяющий, на сколько стандартных отклонений отстоит значение ПТГ у данного больного от среднего значения ПТГ в популяции здоровых.

Результаты исследований

TmP/GFR в группах с трех- и двухкомпонентной иммуносупрессией оказался аналогичным и сниженным по сравнению со здоровыми на 32,8 и 36,0% соответственно, что свидетельствовало об отсутствии существенного влияния ЦиА на реабсорбцию P_i (табл. 1). Вместе с тем гипофосфатемия, наблюдавшаяся в обеих группах ($1,0 \pm 0,21$ и $0,93 \pm 0,23$ соответственно по сравнению со здоровыми, $p < 0,01$), была более выражена при двухкомпонентной иммуносупрессии ($p < 0,05$), что не согласуется с литературными данными. Снижение уровня P_i в плазме крови при трехкомпонентной иммуносупрессии наблюдалось в 10,6% случаев, что достоверно реже, чем при двухкомпонентной (25,7%, $p < 0,01$). Гиперпаратиреоз у реципиентов, как получавших (T-score ПТГ = $8,4 \pm 10,76$), так и не получавших ЦиА (T-score ПТГ = $11,2 \pm 14,0$), сочетался с достоверно более выраженным снижением реабсорбции P_i (на 13,9%, $p < 0,01$ и на 17,4%, $p < 0,01$ соответственно, табл. 1), чем

Таблица 1

Влияние ПТГ и реабсорбции Na на реабсорбцию P_i после АТП

Группы	С циклоспорином А (X)		Группы	Без циклоспоринона А (Y)	
	CNa/GFR	TmP/GFR		CNa/GFR	TmP/GFR
X	$1,39 \pm 0,89$ (1,21) a b n = 147	$0,83 \pm 0,29$ (0,82) a n = 161	Y	$1,28 \pm 0,89$ (1,1) a n = 211	$0,79 \pm 0,3$ (0,75) a n = 214
X1 ПТГ норм.	$1,03 \pm 0,21$ (1,05) a n = 78	$0,89 \pm 0,31$ (0,88) a n = 67	Y1 ПТГ норм.	$1,47 \pm 0,88$ (1,35) a n = 49	$0,88 \pm 0,3$ (0,88) a n = 49
X2 ПТГ повыш.	$0,99 \pm 0,21$ (0,97) a n = 67	$0,76 \pm 0,26$ (0,75) a c n = 78	Y2 ПТГ повыш.	$1,37 \pm 1,23$ (1,1) a d n = 126	$0,73 \pm 0,26$ (0,73) a d n = 126
X3 P6 Na норм.	$0,98 \pm 0,45$ (0,96) n = 108	$0,88 \pm 0,27$ (0,87) a n = 108	Y3 P6 Na норм.	$0,95 \pm 0,49$ (0,85) a n = 177	$0,81 \pm 0,3$ (0,77) a n = 177
X4 P6 Na сниж.	$2,56 \pm 0,76$ (2,42) a n = 37	$0,68 \pm 0,3$ (0,71) a e n = 37	Y4 P6 Na сниж.	$2,85 \pm 0,67$ (2,62) a n = 35	$0,71 \pm 0,24$ (0,73) a f n = 35
Здоровые	$0,53 \pm 0,45$ n = 63	$1,24 \pm 0,25$ n = 41	Здоровые	$0,53 \pm 0,45$ n = 63	$1,24 \pm 0,24$ n = 41

Примечание. a – достоверное отличие от группы здоровых; b – достоверное отличие от группы Y; c – достоверное отличие от подгруппы X1; d – достоверное отличие от подгруппы Y1; e – достоверное отличие от подгруппы X3; f – достоверное отличие от подгруппы Y3.

у реципиентов с нормальным ПТТ, что подтвердило фосфатурический эффект ПТТ.

TmP/GFR при сниженной реабсорбции Na оказался ниже, чем при нормальной реабсорбции Na как в группе X, так и в группе Y (на 22,5%, $p < 0,01$ и 11,7%, $p < 0,05$ соответственно, табл. 1). Таким образом, снижение реабсорбции Pi после АТП, по-видимому, было связано как с гиперпаратиреозом, так и со снижением реабсорбции Na. Корреляционный анализ у 86 реципиентов на трехкомпонентной иммуносупрессии выявил достоверную корреляцию TmP/GFR с ПТТ ($r = -0,29$, $p = 0,007$), CNa/GFR ($r = -0,39$, $p < 0,001$) и CLi/GFR ($r = -0,33$, $p = 0,002$). Поскольку, согласно физиологическим исследованиям [6, 7, 12, 13, 16–19], ПТТ действует на реабсорбцию Pi, изменяя его котранспорт с Na, представляло интерес выяснение вопроса о том, опосредовано ли у реципиентов АТП влияние ПТТ на реабсорбцию Pi через реабсорбцию Na. С этой целью проведено вычисление парциальных коэффициентов корреляции TmP/GFR с CNa/GFR и показателем проксимальной реабсорбции Na CLi/GFR у реципиентов с трехкомпонентной иммуносупрессией. Оказалось, что при фиксированном ПТТ остается отрицательная корреляция TmP/GFR и CNa/GFR ($r = -0,37$, $p = 0,001$), а также TmP/GFR и CLi/GFR ($r = -0,33$, $p = 0,002$), а при фиксированном CNa/GFR – отрицательная корреляция между TmP/GFR и ПТТ ($r = -0,27$, $p = 0,013$). Эти данные позволили установить, что ПТТ и реабсорбция Na влияют на реабсорбцию Pi независимо друг от друга. Проведенный далее анализ показал, что в обеих группах у больных с нормальным ПТТ и нормальной реабсорбцией Na реабсорбция Pi оставалась достоверно сниженной (табл. 2). Следовательно, кроме ПТТ и снижения реабсорбции Na, на снижение реабсорбции Pi после АТП оказывали влияние другие факторы. Нами было проанализировано влияние глюкокортикоидов.

Для этой цели была исследована группа больных с экзогенным гиперкортицизмом (бронхиальная астма).

Таблица 2

Влияние глюкокортикоидов на реабсорбцию Pi

Группы	TmP/GFR	T-се ПТТ	CNa/GFR
X	0,83 ± 0,29 (0,83) a b n = 161	3,95 ± 8,45 (1,85) n = 145	1,39 ± 0,89 (1,21) a n = 147
Y	0,79 ± 0,3 (0,77) a b n = 214	8,26 ± 12,82 (3,93) n = 176	1,28 ± 0,89 (1,1) n = 211
X5 ПТТ норм. P6 Na норм.	0,94 ± 0,28 (0,87) a n = 50	0,73 ± 0,66 (0,68) n = 50	1,01 ± 0,48 (1,00) a n = 50
Y5 ПТТ норм. P6 Na норм.	0,86 ± 0,28 (0,87) a c n = 35	0,4 ± 1,16 (0,75) n = 35	1,06 ± 0,42 (1,02) n = 35
Z	1,04 ± 0,29 (1,05) a n = 36	1,68 ± 2,28 (1,59) n = 35	1,58 ± 0,9 (1,38) a n = 36
Z1 ПТТ норм. P6 Na норм.	1,06 ± 0,28 (1,13) a n = 16	0,36 ± 1,4 (0,6) n = 16	1,1 ± 0,46 (1,1) a n = 16
Здоровые	1,24 ± 0,25 n = 41		0,66 ± 0,26 n = 63

Примечание. a – достоверное отличие от группы здоровых; b – достоверное отличие от группы Z; c – достоверное отличие от группы Z1.

Действительно, у больных данной группы TmP/GFR был на 16,3% ($p < 0,01$) ниже, чем у здоровых, но на 24,6% ($p < 0,01$) выше, чем у реципиентов, получавших ЦиА, и на 30,9% ($p < 0,01$) выше, чем у реципиентов, не получавших ЦиА (табл. 2). При сравнении подгрупп с нормальными ПТТ и реабсорбцией Na у больных бронхиальной астмой (группа Z1) TmP/GFR был на 14,5% ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых, но на 22,5% ($p < 0,05$) выше, чем у реципиентов, не получавших ЦиА (группа Y5) (табл. 2). Снижение TmP/GFR в группе реципиентов, получавших ЦиА (X5), было также более выраженным, чем у больных с экзогенным гиперкортицизмом (группа Z1) на 11,3%, однако различие оказалось статистически недостоверным. Эти данные позволили предположить, что экзогенный гиперкортицизм, видимо, является третьим механизмом снижения реабсорбции Pi после АТП. Кроме того, более значительное снижение реабсорбции фосфора после АТП (группы X5 и Y5), чем при экзогенном гиперкортицизме (Z1), указывало на то, что генез гиперфосфатурии у реципиентов АТП не исчерпывается проанализированными механизмами.

Обсуждение

Наши результаты согласуются с данными литературы [10, 13, 21, 22] о том, что после АТП наблюдается снижение реабсорбции Pi, связанное с гиперпаратиреозом и экзогенным гиперкортицизмом. Выявленное Green et al. [10] снижение Na/Pi-котранспорта после АТП нашло подтверждение в полученной нами обратной корреляции экскретируемой фракции Na и Li с максимальной реабсорбцией фосфора. Исследование парциальных коэффициентов корреляции позволило нам подтвердить данные этих и других [21] авторов о том, что снижение Na/Pi-котранспорта связано не только с гиперпаратиреозом, а реализуется через какой-то дополнительный механизм, возможно фосфатонин [10]. Проведенный нами анализ свидетельствует, что после АТП снижение реабсорбции Pi может быть вызвано еще каким-то механизмом (механизмами), не связанным с реабсорбцией Na и действием глюкокортикоидов. Не исключено влияние кальцитриола, обнаруженное в работе R.W. Steiner et al. [23]. Однако в данной работе у реципиентов АТП кальцитриол не исследовался. Часть исследователей [9, 20], как и мы, пришла к выводу об отсутствии достоверной связи между уровнем реабсорбции Pi и терапией циклоспорином А. В то же время V.L. Mazzola et al. [15] выявили достоверное снижение максимальной реабсорбции Pi после АТП под влиянием ЦиА, что противоречит нашим выводам. Данное противоречие, возможно, может быть объяснено тем, что V.L. Mazzola et al. применили способ определения максимальной реабсорбции Pi по его реабсорбируемой фракции, менее надежный при гипофосфатемии, чем TmP/GFR.

Таким образом, получил подтверждение ранее описанный в литературе фосфатурический эффект ПТТ и глюкокортикоидов после успешной АТП, а также связь между реабсорбцией Pi и Na, а именно его проксимальной реабсорбцией. Не исключено также влияние на реабсорбцию Pi и других факторов, например, фосфатонина, предположительный механизм фосфатурического действия которого был также описан ранее

в специальной литературе, а также снижение уровня кальцитриола. ЦИА не оказывает достоверного влияния на канальцевую реабсорбцию P_i , что согласуется с результатами большинства исследований, проведенных ранее другими авторами.

Литература

1. *Бабарькин Д.А., Иванов Л.Н., Наточин Ю.В.* и соавт. В кн.: Физиология водно-солевого обмена и почки. Под ред. Ю.В. Наточина. СПб.: Наука, 1993: 263–313.
2. *Ермакова И.П., Бузулина В.П., Пронченко И.А.* Сравнительная оценка двух способов исследования клиренса экзогенного лития утром натощак и в дневные часы у здоровых и больных после аллотрансплантации трупной почки. Клиническая лабораторная диагностика 1997; 12: 10–14.
3. *Котенко О.Н.* Ренальная дисфункция почечного аллотрансплантата при применении циклоспорина А: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1997: 72–82.
4. *Пронченко И.А., Бузулина В.П., Кузьмин Б.В.* Определение лития в крови и моче методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии. Лаб. дело 1994; 6: 26.
5. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Тамиллина Н.А.* Трансплантация почки. В кн.: Трансплантология: руководство. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995: 194–196.
6. *Biber L., Custer M., Magagnin S.* et al. Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney International* 1996; 49: 981–985.
7. *Biber J., Hernando N., Traebert M.* et al. Parathyroid hormone-mediated regulation of renal phosphate reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 6): 29–30.
8. *Bijvoet O.L.M.* Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin Sci* 1969; 37: 23–36.
9. *Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U.* et al. Lack of evidence, that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1690–1694.
10. *Green J., Debby H., Lederer E.* et al. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney International* 2001; 60: 1182–1196.
11. *Leysak P.P., Holsten-Ratblou N.H., Scott P.* et al. A micropuncture study of proximal tubule transport of lithium during osmotic diuresis. *Am J Physiol* 1990; 258: 1090–1095.
12. *Levi M., Kempson S.A., Lotscher M.* et al. Molecular regulation of renal phosphate transport. *J Membrane Biol* 1996; 154: 1–9.
13. *Loffing J., Lotscher M., Kaissling B.* et al. Renal Na/H exchanger NHE-3 and Na-PO₄ cotransporter NaPi-2 protein expression in glucocorticoid excess and deficient states. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1560–1567.
14. *Mazzafiero S., Barberi S., Scarda S.* et al. Ionised and total magnesium in renal transplant patients. *J Nephrol* 2002; 15: 275–280.
15. *Mazzola B.L., Vannini S.D.P., Truitmann A.C.* et al. Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation. *Transpl Int* 2003; 16: 76–81.
16. *Murer H., Forster I., Hernando N.* et al. Posttranscriptional regulation of the proximal tubule NaPi-2 transporter in response to PTH and dietary Pi. *Am J Physiol* 1999; 277 (46): F676–F684.
17. *Murer H., Forster I., Hilfiker H.* et al. Cellular/molecular control of renal Na/Pi-cotransport. *Kidney International* 1998; 53 (65): S2–S10.
18. *Murer H., Hernando H., Forster I., Biber J.* Proximal Tubular Phosphate Reabsorption: Molecular Mechanisms *Physiol Rev* 2000; 80: 1373–1409.
19. *Murer H., Lotschtr M., Kaissling B.* Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney International* 1996; 49: 1769–1773.
20. *Palestine A.G., Austin H.A., Nussenblatt R.B.* Renal Tubular Function in Cyclosporine-treated Patients. *The American Journal of Medicine* 1986; 81: 419–424.
21. *Parfitt A.M., Kleerekoper M., Cruz C.* Reduced Phosphate Reabsorption Unrelated to Parathyroid Hormone after Renal Transplantation: Implications for the Pathogenesis of Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Mineral Electrolyte Metab* 1986; 12: 356–362.
22. *Rosenbaum R.W., Hruska K.A., Korkor A.* Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney International* 1981; 19: 568–578.
23. *Steiner R.W., Ziegler M., Halasz N.A.* et al. Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56 (4): 843–846.
24. *Suki W.N., Rouse D.* Renal Transport of Calcium, Magnesium and Phosphate. In: *The Kidney*. Edited by B.M. Brenner, F.C. Rector. W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: 1996: 472–486.
25. *Thomsen K., Schou M., Steiness I.* et al. Lithium as indicator of proximal sodium reabsorption. *Pflügers Arch* 1969; 308: 180–184.
26. *Thomsen K.* Lithium Clearance: A new method for determining proximal and distal reabsorption of sodium and water. *Nephron* 1984; 37: 217–223.
27. *Vincent H.H., Wenting R.* Impaired fractional excretion of Li and early marker of CsA-induced changes in renal hemodynamics. 2 congress on CsA Transplant Proc 1988; 10: 3.