

Н.В. Воронина, А.С. Шаров, Т.Б. Агиевич

## МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ, ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С 1-2-Й СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ДО И ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,  
тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

### Резюме

В исследование были включены 96 женщин с оксалатной нефропатией со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, из них в возрасте от 18-40 лет (до менопаузы) – 49 чел., в возрасте от 41 до 50 лет (с давностью менопаузы 4,5±2,6 лет) – 47 чел. и давностью заболевания от 15 до 20 лет. Контрольную группу составили 24 здоровые женщины, сопоставимые по полу, возрасту, давности менопаузы, уровню СКФ и индексу массы тела. До менопаузы у больных оксалатной нефропатией с 1-2-й стадией ХБП наблюдается гипокальциемия при нормальной почечной экскреции кальция, повышение активности маркеров метаболизма костной ткани при снижении уровня (25(OH)D<sub>3</sub>), что нехарактерно для ранних стадий ХБП. Выявлено увеличение в крови С-телопептида коллагена 1-го типа, остеокальцина при незначительно повышенном уровне паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы. В постменопаузальный период у больных отмечается лабораторные признаки начальных проявлений ренальной остеодистрофии, выявляется дефицит 25(OH)D<sub>3</sub>. Сделан вывод, что у пациентов с оксалатной нефропатией изменения метаболизма костной ткани начинаются уже на 1-й и 2-й стадиях ХБП до менопаузальный период, прогрессирующие в постменопаузе.

*Ключевые слова:* женщины до и после менопаузы, оксалатная нефропатия, костный метаболизм, витамин D, клубочковая фильтрация.

N.V. Voronina, A.S. Sharov, T.B. Agievich

## BONE TISSUE AND PHOSPHATE-CALCIUM METABOLISM IN WOMAN BEFORE AND AFTER MENOPAUSE SUFFERING FROM OXALATE NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF 1ST-2ND STAGE

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

The research included 96 woman suffering from oxalate nephropathy with glomerular filtration rate (GFR) over 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. The first group consisted of 49 woman aged 18-40 years (before menopause); second group consisted of 47 woman aged 41-50 years (duration of menopause 4,5±2,6 years) suffering from oxalate nephropathy for 15-20 years. Control group consisted of 24 healthy age-matched women, with comparable duration of menopause, GFR and body-weight index. The first group of patients suffering from oxalate nephropathy associated with chronic kidney disease of 1st-2nd stage showed hypocalcaemia while the kidney calcium excretion rate was normal; apart of that laboratory tests detected elevated levels of bone tissue metabolism markers while the levels of (25(OH)D<sub>3</sub>) were decreased. These data contradicts the early stages of chronic kidney disease clinical picture. We also revediled evaluation of collagen 1 C-telopeptide and osteocalcin blood levels along with a slight elevation of parathyroid hormone and total alkaline phosphatase blood levels. The second group of patients showed laboratory signs of early stages of renal osteodystrophy and deficiency of 25(OH)D<sub>3</sub>. We came to a conclusion that patients aged 18-40 years suffering from oxalate nephropathy associated with 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stage chronic kidney disease show changes in bone tissue metabolism, this process progresses after menopause.

*Key words:* woman before and after menopause, oxalate nephropathy, bone metabolism, vitamin D, glomerular filtration.

Проведенные нами исследования больных оксалатной нефропатией в возрасте от 18 до 40 лет (в т. ч. женщин в репродуктивном периоде) показали, что уже на 1-й стадии ХБП отмечается тенденция к гипокальциемии, гипофосфатемии, повышение почечного клиренса фосфора и повышение содержания паратгормона (ПТГ), остеопения (по данным остеоденситометрии) [3], что не типично для ренальной остеодистрофии, которая обычно начинается с 3-й стадии ХБП [4, 5]. Установлено повышение активности маркеров метаболизма костной ткани на фоне гипокальциемии при нормальном уровне суточной экскреции кальция (увеличение С-телопептида коллагена 1 типа (β-Cross Laps) и остеокальцина. При этом уровень 25 гидрок-

сивитамина D [25(OH)D<sub>3</sub>] был незначительно снижен, но статистически не отличался от показателей группы здоровых лиц.

Прогрессирующее течение оксалатной нефропатии, установленное в результате клинико-морфологических исследований [6] определяет необходимость углубленного изучения особенностей метаболизма костной ткани у женщин, больных оксалатной нефропатией с 1-й и 2-й стадией хронической болезни почек, до и после менопаузы на ранних стадиях ХБП (1-2-й ст.) с целью оптимизации ведения больных.

Целью исследования явилось выявление особенностей метаболизма костной ткани, фосфорно-кальциевого обмена у больных женщин с оксалатной

нефропатией со 1-2-й стадией ХБП до менопаузы и в постменопаузальный период.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 96 женщин с оксалатной нефропатией, из них в возрасте от 18 - 40 лет (до менопаузы) – 49 чел., в возрасте от 41 до 50 лет (с давностью менопаузы 4,5±2,6 лет) – 47 чел. и давностью заболевания от 15 до 20 лет.

Контрольную группу составили 24 здоровые женщины, сопоставимые по полу, возрасту, давности менопаузы.

В диагностике оксалатной нефропатии были использованы лабораторные критерии, разработанные для взрослых больных Н.В. Ворониной [1, 2]. К ним относились: рецидивирующая умеренная гипероксалурия с оксалатно-кальциевой кристаллурией, микрогематурия и/или альбуминурия, увеличение экскреции гидроперекисей липидов в моче, тубулярные дисфункции, характеризующиеся снижением клиренса мочевой кислоты, повышением экскреции с мочой  $\beta_2$ -микроглобулина, снижением осмолярности мочи, а также снижением функционального почечного резерва при проведении нагрузочных проб. У 49 больных нефробиопсия выявила признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Из обследования были исключены пациенты с мочекаменной болезнью; другими интерстициальными и обструктивными нефропатиями; хроническим пиелонефритом; гломерулонефритом; заболеваниями кишечника; пациенты, принимающие нефротоксичные лекарственные препараты, витамин Д и кальциевые витаминные комплексы.

Методом электрохемилюминесцентного иммунологического анализа на аппарате «Elecsys-2010» наборами фирмы Nordic Bioscience diagnostics (Дания) исследовали в сыворотке крови уровень остеокальцина, отражающего активность формирования костной ткани; терминального С-пептида, коллагена 1 типа (CrossLaps), отражающего процессы резорбции костной ткани. Определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-гидроксивитамина D [25(OH)D<sub>3</sub>]. Уровень его оценивали по критериям, предложенных Институтом медицины США, 2011 [8].

По стандартным методикам исследовали в сыворотке крови общий кальций, фосфор, активность общей щелочной фосфатазы, креатинина с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ [6].

Стратификацию тяжести (стадий) хронической болезни почек (ХБП) у больных проводили по общепринятому критерию – уровню СКФ. К 1 стадии ХБП относили уровень СКФ выше 90 (высокая или нормальная), ко 2-й стадии ХБП – уровень СКФ 60-89 (незначительно сниженная) [6].

Полученные лабораторные данные обрабатывали с применением методов вариационной и корреляционной статистики с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistika 7.0. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента – Фишера, с помощью критерия определяли наличие или отсутствие связи. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Статистическая обработка данных лабораторных исследований представлена в таблице. Из таблицы следует, что в постменопаузальный период у больных женщин с оксалатной нефропатией отмечено статистически значимое снижение СКФ до 2-й стадии, как по сравнению с группой больных до менопаузы, так и с группой здоровых женщин в постменопаузе. До менопаузы при незначительно повышенном уровне паратгормона до 60,01±0,80 нг/мл у больных выявляется гипокальциемия до 2,07±0,02 ммоль/л, что нехарактерно для ранних стадий ХБП. В группе больных в постменопаузе уровень ПТГ был повышен до 80,6±0,43 нг/мл по сравнению как с группой больных до менопаузы ( $p < 0,001$ ), так и контрольной группе лиц. В постменопаузе отмечена тенденция к усилению гипокальциемии до 1,82±0,02 ммоль/л, коррелирующая с гиперкальциурией ( $r = 0,43$ ). Уровни фосфора до и после менопаузы достоверно не отличались как в группах больных, так и контрольной группе.

Таблица

Показатели метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена у женщин с оксалатной нефропатией на ранних стадиях ХБП до и после менопаузы

Показатели	Группы обследованных женщин (M±m)			Критерий достоверности (p)
	больные с оксалатной нефропатией (n=96)		здоровые женщины (41-50 лет) в постменопаузальный период (n <sub>3</sub> =24)	
	до менопаузы (18-40 лет) (n <sub>1</sub> =49)	постменопаузальный период (41-50 лет) (n <sub>2</sub> =47)		
СКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин.)	108,17±0,74	81,34±0,51	126,32±0,69	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
С-терминальный пептид коллагена I типа в сыворотке крови (нг/мл)	0,75±0,07	0,98±0,08	0,63±0,05	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
Остеокальцин (нг/мл)	29,5±0,49	39,7±0,23	26,50±0,31	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
Паратгормон (нг/мл)	60,01±0,80	89,23±0,41	42,3±0,50	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
25(OH) D <sub>3</sub> (нг/мл)	38,49±0,21	19,18±0,42	39,10±0,35	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	2,07±0,02	1,82±0,02	2,42±0,04	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
Экскреция кальция с мочой (ммоль/сут)	3,32±0,18	5,01±0,14	3,15±0,22	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001
Фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	1,16 ±0,02	1,17±0,05	1,14±0,03	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p>0,05, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p>0,05
Общая щелочная фосфатаза в сыворотке крови (ед./л)	161,15±2,39	230,11±4,38	134,0±4,73	p <sub>1</sub> -n <sub>2</sub> p<0,001, n <sub>2</sub> -n <sub>3</sub> p<0,001

Примечание. n<sub>1</sub>-n<sub>2</sub> – сравнение показателей группы больных до менопаузы с группой больных в постменопаузальный период; n<sub>2</sub>-n<sub>3</sub> – сравнение показателей группы больных в постменопаузальный период с группой здоровых женщин в постменопаузальный период.

Для развития почечной остеодистрофии характерна закономерность: в ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция, повышается уровень ПТГ, ак-

тивирующего остеокласты, усиливаются процессы резорбции, что приводит к поступлению кальция в кровь [4, 5, 9].

В нашем исследовании компенсаторное повышение уровня ПТГ в ответ на умеренную гипокальциемию при 2-й стадии ХБП не приводило к повышению общего кальция в сыворотке крови, что может быть обусловлено нарушением кишечной абсорбции кальция и связывания его с оксалатами в кишечнике.

При анализе показателей костного метаболизма у больных в постменопаузе установлено, что уровни С-терминального пептида коллагена 1-го типа, остеокальцина, общей щелочной фосфатазы значительно выше по сравнению как с группой до менопаузы, так и группой здоровых женщин в постменопаузе. Повышенный уровень ПТГ оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и может снижать его уровень в костной ткани и крови. Однако в проведенном исследовании у больных отмечен достоверно повышенный уровень остеокальцина в крови, маркера костеобразования, что указывает на повышенную метаболическую активность остеобластов костной ткани. Повышение уровня остеокальцина коррелирует с повышением активности общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которая отражает процессы образования кости.

Уровень 25 гидроксивитамина D [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ] был значительно снижен у больных в постменопаузе по сравнению с группой больных до менопаузы и контрольной группой и соответствовал дефициту [8].

Незначительное снижение концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у больных оксалатной нефропатией до менопаузы на ранних стадиях ХБП указывает на резистентность к витамину D. Несмотря на наличие адекватной функционирующей почечной массы у больных с умеренным снижением функции почек (стадия 2), продукция  $25(\text{OH})\text{D}_3$  не увеличивается пропорционально потребностям в витамине D органов-мишеней. Полагают, что число рецепторов витамина D уменьшается параллельно прогрессирующему снижению функции почек, что приводит к резистентности ответа на витамин D [5, 9].

### Выводы

1. До менопаузы у больных женщин оксалатной нефропатией с 1-2-й стадией ХБП ускорен костный метаболизм, что подтверждается как повышением активности маркеров костной резорбции, так и маркеров костеобразования. Гипокальциемия выявляется у больных при нормальной экскреции кальция с мочой, незначительно повышенном уровне ПТГ и снижении концентрации 25 гидроксивитамина D в крови, что указывает на резистентность к витамину D.

2. В постменопаузальном периоде на 2-й стадии ХБП усиливаются процессы минерально-костных нарушений. Увеличиваются значения лабораторных маркеров ремоделирования костной ткани, нарастает гипокальциемия, появляется гиперкальциурия, указывающие на начальные проявления почечной остеоодистрофии. Наблюдается дефицит 25-гидроксивитамина D.

### Литература

1. Воронина Н.В. Оксалатно-кальциевая нефропатия у взрослых // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 82-85.
2. Воронина Н.В. Оксалатная нефропатия // Нефрология: Национальное руководство / Под ред. Н.А. Мушкина. – М., 2009. – С. 311-334.
3. Воронина Н.В., Агиевич Т.Б. Минеральная плотность кости, показатели костного и фосфорно-кальциевого обмена у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек // Клиническая нефрология. – 2014. – № 1. – С. 33-35.
4. Ермоленко В.М. Ренальная остеоодистрофия: начальные события // Клиническая нефрология. – 2015. – № 2-3. – С. 4-10.
5. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // Российское диализное общество. – 2010.

6. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. – СПб.: Левша, 2013. – 51 с.
7. Оксалатная нефропатия: клинико-морфологические исследования: монография / Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2014. – 136 с.
8. Institute of Medicine of the National Academies, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington D.C. The national Academies Press, March 2011, <http://www.iom.edu/media>.
9. Levin A., Bakris G.L., Molitch M., et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // Kid Int. – 2007. – № 71. – P. 31-38.

### Literature

1. Voronina N.V. Oxalate-calcium nephropathy in adults // Therapeutic archive journal. – 2007. – № 6. – P. 82-85.
2. Voronina N.V. Oxalate nephropathy // Nephrology: national guidance / ed. by N.A. Mukhin. – M., 2009. – P. 311-334.
3. Voronina N.V., Agievich T.B. Mineral density of the bone, parameters of bone and phosphor-calcium metabolism in patients with oxalate nephropathy on early

- stages of chronic kidney disease // Journal of clinical nephrology. – 2014. – № 1. – P. 33-35.
4. Ermolenko V.M. Renal osteodystrophy: initial development // Journal of clinical nephrology. – 2015. – № 2-3. – P. 4-10.
5. National recommendations on mineral and bone disturbances in patients with chronic kidney disease // Russian dialysis society. – 2010.

6. National recommendations: chronic kidney disease: main principles of screening, diagnosis, prophylaxis and treatment approach. – SPb.: Levsha, 2013. – 51 p.
7. Voronina N.V., et al. Oxalate nephropathy: clinical-morphologic research: monography. – Khabarovsk: FES-MU publishing house, 2014. – 136 p.
8. Institute of Medicine of the National Academies, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington D.C. The national Academies Press, March 2011. – [http: www.iom.edu\media](http://www.iom.edu/media).
9. Levin A., Bakris G.L., Molitch M., et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // Kid Int. – 2007. – № 71. – P. 31-38.

**Координаты для связи с авторами:** *Воронина Наталья Владимировна* – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: [mdvoronina@yandex.ru](mailto:mdvoronina@yandex.ru); *Шаров Александр Сергеевич* – аспирант кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: [nauka@mai.fesmu.ru](mailto:nauka@mai.fesmu.ru); *Агиевич Татьяна Борисовна* – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДВГМУ, тел. +7-924-412-05-07, e-mail: [agiewich@mail.ru](mailto:agiewich@mail.ru).

