

Особенности костного обмена у беременных с хронической болезнью почек

О.Н. Ветчинникова^{1,2}, И.Г. Никольская³, М.Ю. Иванова⁴

¹ Хирургическое отделение трансплантологии ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" Министерства Здравоохранения Московской области, Россия, Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2

² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Министерства Здравоохранения Московской области, Россия, Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2

³ Акушерское наблюдательное отделение ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" Министерства Здравоохранения Московской области, Россия, Москва, 109028, ул. Покровка, 22а

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Characteristic of bone metabolism during pregnancy in women with chronic kidney disease

Olga N. Vetchinnikova^{1,2}, Irina G. Nikol'skaya³, Maria Yu. Ivanova⁴

¹ Surgical Department of Transplantation M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

² Chair of Transplantation, Nephrology and Artificial Organs, Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Observational Obstetric Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22 a Pokrovka st., Moscow, 109028, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, костный метаболизм, витамин D

Резюме

Цель исследования: оценка состояния и скорости метаболизма костной ткани при беременности у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 1-3 ст.

Материал и методы: в наблюдательное поперечно-проспективное исследование включены 137 беременных. ХБП 1-3 ст. имели 85 женщин: ХБП 1-2 ст. – 64, ХБП 3 ст. – 21, медиана возраста 29 лет, второй триместр – 42 и третий – 43 беременных. Группу сравнения составили 52 женщины такого же возраста и срока беременности, не имеющие ХБП. Динамическое обследование выполнено у 18 беременных с ХБП 1-3 ст. Ионизированный, общий кальций и неорганический фосфор определяли стандартными методиками, 25-ОН витамин D, паратиреоидный гормон (ПТГ), активность общей щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцин (ОК), аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (АТППК1) и β-изомер C-терминального телопептида коллагена I типа (β-СТТК) – иммуноферментным методом.

Результаты: сывороточные уровни кальция, фосфора и ПТГ у всех обследованных находились в пределах физиологической нормы. У беременных с ХБП 3 ст. дефицит витамина D был значимее: медиана – 11 нг/мл ($p < 0,02$ по отношению к беременным без ХБП и с ХБП 1-2 ст.), оптимальное содержание – у 4,8%. Уровни ОК и АТППК1 и β-СТТК у беременных с ХБП 3 ст. были выше, чем

Адрес для переписки: Ветчинникова Ольга Николаевна
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga N. Vetchinnikova
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

в группе сравнения и беременных с ХБП 1-2 ст., а также у беременных с ХБП 1-3 ст. в третьем триместре по сравнению со вторым, оставаясь в границах референсных физиологической значе- ний. Определялись прямые корреляции между сывороточными концентрациями АТППК1 и ОК ($r=0,575$, $p<0,001$), АТППК1 и ЩФ ($r=0,415$, $p=0,001$), ОК и ЩФ ($r=0,276$, $p=0,02$) и витамина D и ПТГ ($r=0,235$, $p=0,04$), а также обратная корреляционная зависимость между уровнями в крови витамина D и АТППК1 ($r=-0,344$, $p=0,002$).

Заключение: особенности костного обмена у беременных с ХБП 3 ст., проявляются распространенным дефицитом витамина D и ускорением формирования и резорбции кости в большей степени в третьем триместре.

Abstract

Objective: to estimate the state and the rate of bone metabolism in women with chronic kidney disease (CKD) 1-3 stages during pregnancy.

Materials and methods: observational cross-sectional and prospective study included 137 pregnant women. CKD 1-3 stage had 85 of them: 64 with CKD 1-2 stage, 21 with CKD 3 stage. Median age 29 years, second and third trimester (42 and 37, respectively). The comparison group consisted of 52 pregnant women with of the same age and gestational age without CKD. Dynamic examination was carried out in 18 cases with CKD 1-3 stage. Ionized, total calcium and inorganic phosphorus, 25-OH vitamin D, parathyroid hormone (PTH), the activity of total alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), N-terminal propeptid of type 1 procollagen (P1NP) and β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) were determined.

Results: serum calcium, phosphorus and PTH levels in all the examined pregnant women were within their normal range. In pregnant with CKD 3 stage, a deficiency of vitamin D was more significant ($p<0.02$) compared to pregnant women without CKD and pregnant with CKD 1-2 stage. The levels OC and P1NP and β -CTX in pregnant with CKD 3 stage were higher than in the control group and pregnant women with CKD 1-2 stage. It was also higher in pregnant women with CKD 1-3 stages in the third trimester in comparison with the second one, although remained within the limits of reference values. Significant direct correlations were found between serum concentrations of P1NP and OC ($r=0.575$, $p<0.001$), P1NP and ALP ($r=0.415$, $p=0.001$), OC and ALP ($r=0.276$, $p=0,02$) and vitamin D and PTH ($r=0.235$, $p=0.04$). A significant inverse correlation was found between the blood levels of vitamin D and P1NP ($r=-0.344$, $p=0.002$).

Conclusions: the peculiarities of bone metabolism in pregnant with CKD of 3 stage are manifested by the vitamin D deficiency and the acceleration of bone formation and resorption to a greater extent in the third trimester.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, bone metabolism, vitamin D

Проблема костного метаболизма у беременных продолжает привлекать внимание специалистов, несмотря на некоторые достижения в этой области, полученные благодаря современным аналитическим методам, экспериментальным и клиническим исследованиям.

Костная система женщины в период беременности подвергается серьезному воздействию, имеющих к ней как непосредственное, так и косвенное отношение гормональной и цитокиновой регуляторных систем. Это связано с тем, что организм плода нуждается в большом количестве основного компонента костной ткани – кальция, который необходим не только для минерализации его скелета, но и формирования у него, нервной системы, сердца, мышц, органов зрения и слуха, участия в клеточном метаболизме [21, 22]. Кроме того, развивающаяся при беременности клубочковая гиперфильтрация приводит к физиологической гиперкальциурии [4].

Однако бытовавшее ранее представление о снижении сывороточного содержания кальция на протяжении беременности не получило подтверждения

в дальнейших исследованиях и рассматривается в настоящее время как результат свойственной беременности гемодилуции. Поддержание кальциевого баланса в материнском организме осуществляется дополнительными регуляторными механизмами, обеспечивающими высокую кишечную абсорбцию кальция:

- 1) увеличением циркулирующего в крови уровня витамина D-связывающего белка и активной формы витамина D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] (кальцитриол) за счет почечного и внепочечного синтеза, а также замедления его деградации;
- 2) увеличением экспрессии в кишечнике витамин-D зависимого кальций-связывающего протеина кальбидина;
- 3) доказанного в экспериментальных наблюдениях воздействием других гормонов – пролактина, плацентарного лактогена. Помимо увеличения кишечной абсорбции кальция, поддержание кальциемии в материнском организме осуществляется также вследствие увеличения скорости костного метаболизма и процесса физиологической резорбции скелета [4, 13, 21, 22].

Если информация о нарастании уровня кальцитриола во время беременности определена, то информация о сывороточной концентрации его предшественника, отражающего витамин-D статус беременной – 25(OH)D (кальцидиол) – противоречива – от умеренного снижения до значительной распространенности дефицита, причем подобных отечественных исследований крайне мало. Высказывается предположение, что поддержание оптимального уровня в крови витамина D (кальцидиол) необходимо для постоянства кишечного транспорта кальция [2, 10, 13, 22].

В исследованиях о содержании паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови в период беременности указывается на его снижение и/или колебания в пределах референсного диапазона до момента родов, что, вероятно, и привело к отрицанию теории физиологического гиперпаратиреозидизма [15, 16]. В последние годы обсуждается концепция "метаболического стресса" кальция, означающая повышение уровня ПТГ в крови в сочетании с низким потреблением кальция или недостаточностью витамина D [24, 25]. ПТГ и витамин D являются зависимыми регуляторами кальциевого гомеостаза и, несмотря на включение адаптивных механизмов, направленных на его сохранение, такая связь в период беременности прослеживается, хотя и может быть ослабленной [5, 13]. Именно с метаболическим стрессом кальция и развитием вторичного гиперпаратиреоза связывают возникновение некоторых акушерских (артериальная гипертензия, преэклампсия) и перинатальных осложнений [24, 25].

Изменение активности костного метаболизма, возникающее в результате "специфических" гестационных изменений гормональной, а также цитокиновой регуляторных систем, нашли подтверждение при биохимическом, визуализирующем и гистологическом исследовании костной ткани. Анализ биохимических маркеров формирования и резорбции кости представлен в небольшой серии исследований, результаты которых оказались неоднозначными, хотя в целом авторы единодушны – у женщин во время беременности регистрируются определенные колебания активности костного обмена [21, 22]. Некоторые исследователи наблюдали у беременных временную потерю минеральной костной массы, описаны отдельные случаи документированного рентгеновской и ультразвуковой денситометрией остеопороза, связанного с беременностью – редкого патологического состояния, приводящего иногда к развитию переломов во время беременности или в раннем послеродовом периоде, хотя долгосрочное влияние беременности на минеральную костную массу не получило подтверждения [1, 8, 18, 20, 22].

Наличие хронической болезни почек (ХБП) у беременных является дополнительным стимулом, воздействующим на состояние костного метаболизма. Снижение почечной функции вызывает нарушение

равновесия в системе гормонов: фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) – ПТГ – активная форма витамина D. Исследования свидетельствуют о том, что уже начиная со 2-ой ст. ХБП (скорость клубочковой фильтрации 60-90 мл/мин), у некоторых пациентов регистрируется повышение в крови ФРФ23, дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреозидизм [7]. Кроме того, при снижении почечной функции нарушается осуществляемая в почках деградация многих субстанций, которые влияют на активность костного метаболизма (гормонов, ферментов, цитокинов и др.). В связи с этим, логично ожидать, что у беременных, страдающих ХБП со сниженной почечной функцией, нарушение костного обмена будет более выраженным. Однако подобных исследований нам не встретилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния метаболизма костной ткани и установление скорости происходящих в ней обменных процессов при беременности у женщин с ХБП 1-3 ст.

Материал и методы

В обзорное поперечно-проспективное исследование включены 137 беременных: 85 (основная группа) страдали ХБП 1-3 ст. и 52 (группа сравнения) – практически здоровые беременные. Критерии включения в основную группу: наличие прогрессирующей беременности, ХБП 1-3 ст., своевременное менархе и регулярный менструальный цикл (по данным анамнеза), информированное согласие на проведение специального обследования; критерии включения в группу сравнения – те же, кроме наличия ХБП. Критерии исключения для обеих групп: хронические заболевания сердца (и артериальной гипертензии для группы сравнения), органов

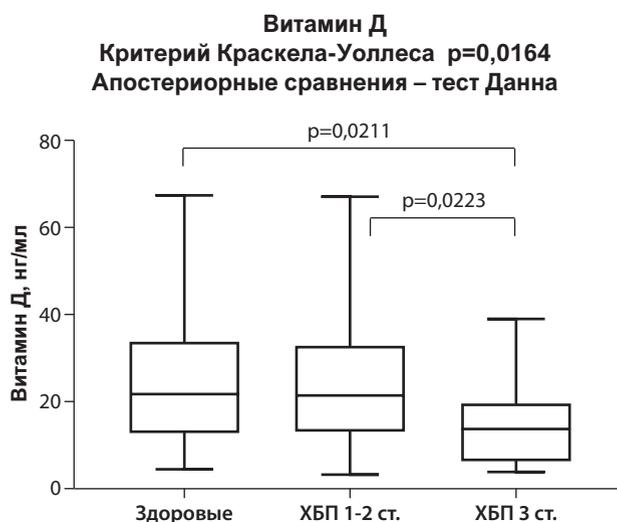


Рис. 1. Содержание витамина D в крови у беременных без и с ХБП

Fig. 1. Serum level of vitamin D in pregnant women without and with CKD

Таблица 1 | Table 1

**Биохимические маркеры минерального и костного обмена у беременных с ХБП
(медиана, 25 и 75 перцентили)**

**Biochemical markers of mineral and bone metabolism in pregnant women with CKD
(median, 25 and 75 percentiles)**

Параметр	Референсные значения нормы	Беременные без ХБП (n=52)	Беременные с ХБП 1-2 ст. (n=64)	Беременные с ХБП 3 ст. (n=21)
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98-1,31	1,24 (1,21; 1,28)	1,24 (1,21; 1,30)	1,28 (1,23; 1,29)
Кальций общий (пересчитанный на сывороточное содержание альбумина), ммоль/л	2,2-2,6	2,3 (2,3; 2,4)	2,4 (2,3; 2,4)	2,4 (2,4; 2,4)
Фосфор, ммоль/л	0,84-1,45	1,09 (1,03; 1,17)	1,12 (1,03; 1,16)	1,11 (1,05; 1,16)
ПТТ, мг/мл	12-50	15 (12; 20)	14 (12; 20)	13 (12; 22)
Витамин D, нг/мл	≥ 30	21 (13; 33)	21 (13; 32)	13 (7; 20) $p_1 < 0,02; p_2 < 0,02$
ЩФ, ед/л	40-120	73 (67; 90)	74 (41; 91)	56 (50; 77)
ОК, нг/мл	11,4-24,4	11,4 (9,8; 13,5)	11,8 (9,8; 13,7)	19,9 (17,3; 22,3) $p_{1,2} = 0,03$
АТПК1, нг/мл	58,6-151,0	53,2 (38,5; 94,7)	55,1 (45,9; 94,2)	100,9 (70,5; 131,1) $p_1 = 0,02; p_2 = 0,03$
β -СТТК, нг/мл	0,166-0,476	0,153 (0,145; 0,217)	0,157 (0,147; 0,263)	0,257 (0,206; 0,317) $p_{1,2} = 0,04$

Примечание: p_1 – достоверность различия по отношению к беременным без ХБП;
 p_2 – достоверность различия по отношению к беременным с ХБП 1-2 ст.

дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и опорно-двигательной системы, прием глюкокортикоидов (ближайшие полгода перед обследованием) и нативных препаратов витамина D.

Возраст женщин в основной группе составил 18-40 лет, медиана 29 лет. Настоящая беременность была первой у 37, повторной у 40, третьей и более

у 8 женщин. Срок беременности колебался от 14 до 37 недель (медиана 24), второй триместр (14-25, медиана 18 недель) имели 42, третий (28-37, медиана 31 неделя) – 43 женщины. Гестационные осложнения (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность и др.) – диагностированы у 36 женщин. Длительность ХБП колебалась от нескольких месяцев до 39 лет,

у двух женщин почечная патология впервые выявлена при обращении по поводу протекающей беременности. Большинство женщин (44) страдали хроническим гломерулонефритом (только у трех с гистологическим подтверждением), у 26 – диагностирован хронический пиелонефрит, 10 – имели аномалии развития почек (единственная почка, поликистоз почек), остальные – хронический тубулоинтерстициальный (4) и волчаночный нефрит (1). Повышение артериального давления до наступления беременности регистрировалось у 38, протеинурия – у 17 женщин. Сывороточная концентрация креатинина на момент обследования колебалась от 63 до 176 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – от 30 до 152 мл/мин, ХБП 1-2 ст. диагностирована у 64, ХБП 3 ст. – у 21 женщины.

Беременные из группы сравнения имели такой же возраст (медиана 28 лет)

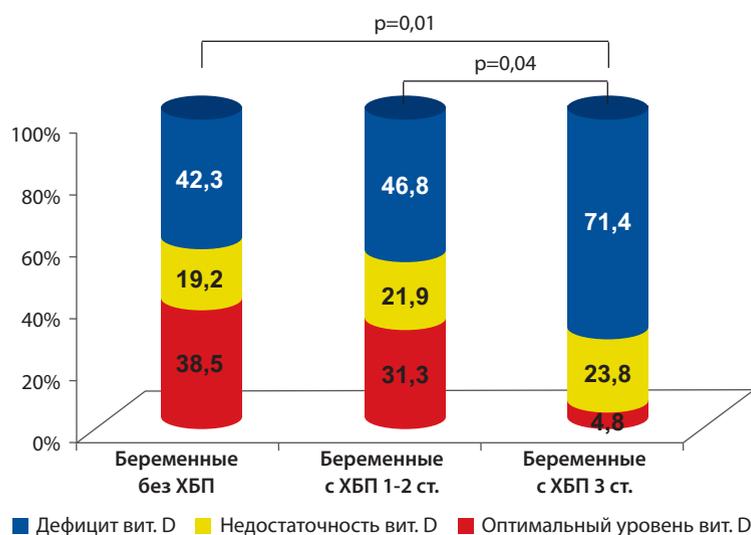


Рис. 2. Доля беременных с различным содержанием в крови витамина D

Fig. 2. The proportion of pregnant women with a different serum level of vitamin D

Таблица 2 | Table 2

Биохимические маркеры минерального и костного обмена у женщин с ХБП при различном сроке беременности (медиана, 25 и 75 перцентили)

Biochemical markers of mineral and bone metabolism in women with CKD at different periods of pregnancy (median, 25 and 75 percentiles)

Параметр	Референсные значения нормы	Беременные без ХБП		Беременные с ХБП 1-2 ст.		Беременные с ХБП 3 ст.	
		Второй триместр (n=24)	Третий триместр (n=28)	Второй триместр (n=30)	Третий триместр (n=34)	Второй триместр (n=12)	Третий триместр (n=9)
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98-1,31	1,24 (1,21; 1,27)	1,26 (1,22; 1,28)	1,24 (1,21; 1,29)	1,26 (1,19; 1,29)	1,26 (1,22; 1,29)	1,30 (1,28; 1,36)
Кальций общий (пересчитанный на сывороточное содержание альбумина), ммоль/л	2,2-2,6	2,4 (2,3; 2,4)	2,3 (2,3; 2,4)	2,4 (2,3; 2,4)	2,4 (2,3; 2,4)	2,4 (2,4; 2,4)	2,4 (2,4; 2,5)
Фосфор, ммоль/л	0,84-1,45	1,08 (1,03; 1,17)	1,09 (1,03; 1,16)	1,11 (1,03; 1,15)	1,10 (1,05; 1,16)	1,11 (1,07; 1,16)	1,10 (1,05; 1,18)
ПТГ, нг/мл	12-50	15 (12; 20)	15 (13; 20)	14 (12; 20)	15 (12; 19)	13 (12; 21)	16 (12; 27)
Витамин D, нг/мл	≥ 30	25 (13; 35)	18 (13; 30)	22 (13; 34)	21 (15; 31)	13 (10; 20)	19 (16; 30)
ЩФ, ед/л	40-120	64 (52; 69)	84 (74; 91)	67 (58; 96)	75 (72; 103)	55 (50; 82)	105 (60; 106)
ОК, нг/мл	11,4-24,4	9,5 (8,0; 11,4)	12,2 (10,8; 14,4) $p_1=0,05$	9,5 (7,7; 11,8)	12,9 (10,8; 15,1) $p_{1,2}=0,04$	17,2 (8,6; 21,7)	20,7 (10,3; 27,1)
АТТПК1, нг/мл	58,6-151,0	47,6 (37,8; 55,4)	86,3 (46,9; 113,1) $p_1=0,03$	50,2 (38,2; 57,4)	84,4 (47,0; 110,4) $p_{1,2}=0,02$	86,6 (70,5; 140,9)	129,7 (35,9; 334,8)
β-СТГК, нг/мл	0,166-0,476	0,141 (0,138; 0,167)	0,197 (0,172; 0,247) $p_1=0,05$	0,151 (0,144; 0,228)	0,207 (0,169; 0,283) $p_{1,2}=0,05$	0,237 (0,201; 0,307)	0,308 (0,198; 0,334)

Примечание: p_1 – достоверность различия по отношению к беременным без ХБП во втором триместре;
 p_2 – достоверность различия по отношению к беременным с ХБП 1-2 ст. во втором триместре.

и срок беременности (медиана 28 нед., второй триместр 24, третий триместр 28 женщин). Сывороточная концентрация креатина у них составила 46-68, медиана 60 мкмоль/л, СКФ – 132-180, медиана 142 мл/мин.

Динамическое обследование во втором триместре (16-18 нед., первое обследование) и перед родами (34-37 нед., второе обследование) выполнено у 18 беременных с ХБП 1-3 ст.: 11 – с ХБП 1-2 ст. и 7 – с ХБП 3 ст.

СКФ рассчитана лабораторным методом в пробе Реберга-Тареева (концентрацию креатинина в крови и моче определяли стандартными методиками). Анализ состояния костного обмена осуществлен на основании определения в крови ионизированного и общего кальция, неорганического фосфора, витамина D [25(OH)D], ПТГ, биохимических маркеров костного формирования – активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) крови, остеокальцина (ОК), аминокотерминального пропептида проколлагена I типа (АТТПК1) и маркера костной резорбции – β-изомера С-терминального телопептида коллагена I

типа (β-СТГК). Сывороточные концентрации кальция, альбумина и фосфора определяли фотометрическим методом на биохимическом полуавтоматическом анализаторе электролитов "Eclipse" фирмы "Vitalab" (Голландия) с использованием стандартного набора реактивов фирмы "DiaSys" (Голландия). Проведен перерасчет сывороточной концентрации кальция на сывороточную концентрацию альбумина [19]. Содержание в крови ПТГ, витамина D, активность общей ЩФ, ОК, АТТПК1 и β-СТГК определяли иммуноферментным методом на иммунохимическом анализаторе "Roche Elecsys 2010" с использованием наборов реактивов и калибраторов компании "Roche Diagnostics" (Германия). Использована градация сывороточной концентрации витамина D, указанная в клинических рекомендациях Международной и Российской ассоциации эндокринологов: оптимальный уровень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл; недостаточность 25(OH)D 20-29 нг/мл; дефицит 25(OH)D < 20 нг/мл [3, 11].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA". Использованы критерий

Таблица 3 | Table 3

Динамика биохимических маркеров минерального и костного обмена у беременных с ХБП 1-3 ст.
(медиана, 25 и 75 перцентили)

Dynamics of biochemical markers of mineral and bone metabolism in pregnant women with CKD 1-3 st.
(median, 25 and 75 percentiles)

Параметр	Референсные значения нормы	Беременные с ХБП 1-2 ст. (n=11)		Беременные с ХБП 3 ст. (n=7)	
		1-ое обследование	2-ое обследование	1-ое обследование	2-ое обследование
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98-1,31	1,22 (1,21; 1,28)	1,21 (1,20; 1,23)	1,26 (1,24; 1,31)	1,30 (1,28; 1,31)
Кальций общий (пересчитанный на сывороточное содержание альбумина), ммоль/л	2,2-2,6	2,3 (2,3; 2,3)	2,3 (2,3; 2,4)	2,4 (2,4; 2,4)	2,4 (2,4; 2,4)
Фосфор, ммоль/л	0,84-1,45	1,08 (1,02; 1,15)	1,10 (1,03; 1,17)	1,11 (1,05; 1,18)	1,09 (1,05; 1,17)
ПТГ, пг/мл	12-50	15 (14; 18)	23 (13; 26)	21 (14; 25)	26 (16; 29)
Витамин D, нг/мл	≥ 30	25 (17; 36)	17 (15; 38)	20 (11; 26)	29 (18; 35)
ЩФ, ед/л	40-120	61 (36; 52)	128 (113; 136) <i>p</i> <0,001	55 (51; 69)	105 (96; 106) <i>p</i> =0,003
ОК, нг/мл	11,4-24,4	10,9 (9,5; 13,0)	16,7 (11,5; 23,2) <i>p</i> =0,03	12,3 (11,9; 14,1)	24,4 (20,5; 36,4) <i>p</i> =0,008
АТППК1, нг/мл	58,6-151,0	45,9 (37,4; 53,8)	103,3 (66,6; 159,0) <i>p</i> =0,03	62,4 (52,0; 70,9)	135,9 (132,9; 319,2) <i>p</i> =0,03
β-СТТК, нг/мл	0,166-0,476	0,155 (0,148; 0,182)	0,237 (0,231; 0,294) <i>p</i> =0,04	0,197 (0,187; 0,262)	0,358 (0,218; 0,407) <i>p</i> =0,05

Примечание: *p* – достоверность различия по отношению к беременным с ХБП во втором триместре соответствующей стадии

Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, непараметрический критерий Дана для множественных сравнений, парный критерий Стьюдента, χ^2 и метод ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

Результаты

Клинические неспецифические проявления, встречающиеся при нарушениях кальциевого гомеостаза и костного метаболизма, такие как костно-суставной болевой синдром, парестезии, судорожное подергивание и сведение мышц, изменение походки, выпадение волос, ломкость ногтей, определялись при тщательном расспросе у 16% женщин независимо от отсутствия или наличия ХБП, стадии последней и срока беременности. Лабораторный анализ состояния кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у включенных в исследование беременных выявил следующее (табл. 1).

Сдвиги со стороны кальций-фосфорного обмена практически отсутствовали: только у двух женщин регистрировалась гипокальциемия по параметру общего кальция (2,1 ммоль/л). Сывороточный уровень участвующего в регуляции кальций-фосфорного обмена ПТГ у всех обследованных беременных находился в пределах физиологической нормы, у подавляющего большинства – вблизи нижней её границы,

лишь 11 женщин имели значение ПТГ в средней трети референсного интервала: четверо здоровых женщин, пятеро – с ХБП 1-2 ст. и двое – с ХБП 3 ст. Усредненное содержание ПТГ в крови было однотипным как у женщин без ХБП, так и у женщин, имеющих ХБП 1-3 ст.

Сывороточная концентрация витамина D колебалась в широком диапазоне у женщин всех трех групп – от оптимального уровня (≥ 30 нг/мл) до глубокого дефицита (<10 нг/мл). Её средние значения у здоровых беременных и у женщин с ХБП 1-2 ст. были сопоставимы, но при этом не достигали оптимального диапазона. В этих двух группах соотношение женщин с оптимальным содержанием, недостаточностью и дефицитом витамина D, также оказалось одинаковым (*p*=0,7). У беременных с ХБП 3 ст. дефицит витамина D был значимее (*p*<0,02 по отношению к беременным без ХБП и беременным с ХБП 1-2 ст.) (рис. 1). В этой группе всего одна женщина (4,8%) имела оптимальное сывороточное содержание витамина D, в то время как в группе здоровых беременных таковых было 38,5% (*p*=0,01), в группе беременных с ХБП 1-2 ст. – 31,3% (*p*=0,04) (рис. 2).

Активность ЩФ (общей) крови у всех обследованных беременных колебалась в референсном интервале, её усредненные значения статистически не различались. Со стороны двух других маркеров формирования кости – ОК и АТППК1 выявлены

существенные изменения. Сывороточное содержание ОК у беременных без ХБП и с ХБП 1-2 ст. было однотипным и в среднем находилось на нижней границе физиологической нормы, у беременных с ХБП 3 ст. имело четкую тенденцию к увеличению, достигшую статистической значимости, хотя и оставалось в границах референсных значений. Похожая ситуация определялась и в отношении АТППК1, который у половины беременных без ХБП и с ХБП 1-2 ст. не достигал нижней границы референсного интервала, в то время как у всех пациенток с ХБП 3 ст. находился в его границах и в среднем оказался на 57-60% выше. Подобную направленность демонстрировал и β -СТГК: у большинства женщин с ХБП 3 ст. его уровень в 1,2-1,5 раз превышал таковой у беременных без и с ХБП 1-2 ст., находясь при этом в физиологическом диапазоне.

При корреляционном анализе у беременных с ХБП установлены высоко значимые прямые корреляции между сывороточными концентрациями АТППК1 и ОК ($r=0,575, p<0,001$), АТППК1 и ЩФ ($r=0,415, p=0,001$), менее значимая между сывороточными концентрациями ОК и ЩФ ($r=0,276, p=0,02$) и витамина D и ПТГ ($r=0,235, p=0,04$), а также высоко значимая обратная корреляционная зависимость между уровнями в крови витамина D и АТППК1 ($r=-0,344, p=0,002$). Не установлено корреляционной зависимости между СКФ и биохимическими параметрами костного обмена (ПТГ, витамин D, ОК, АТППК1, β -СТГК), а также сывороточными концентрациями витамина D и альбумина.

Анализ параметров минерального и костного обмена у наблюдаемых женщин в зависимости от срока беременности выявил следующее (табл. 2).

Показатели кальций-фосфорного обмена у всех женщин, независимо от срока беременности, сохраняли свою стабильность и находились в диапазоне физиологических значений. Сывороточная концентрация ПТГ, также как предыдущие параметры, была одинаковой и у большинства женщин находилась в нижней трети референсного интервала.

Значения сывороточной концентрации витамина D сохраняли большой разброс и не различались у беременных с ХБП при различном сроке беременности, равно как и у практически здоровых беременных. Доля женщин с оптимальным содержанием витамина D в группе здоровых беременных во втором и третьем триместре составила соответственно 50% и 29%, в группе беременных с ХБП 1-2 ст. соответственно – 33% и 26%, в группе беременных с ХБП 3 ст. соответственно – 8% и 0% (н.д.). В третьем триместре у всех беременных – здоровых и страдающих ХБП 1-3 ст. – определялась четкая тенденция к нарастанию уровней биохимических маркеров костного метаболизма у большинства женщин в диапазоне нормальных значений. Содержание ОК, АТППК1 и β -СТГК во втором триместре у половины женщин без ХБП и с ХБП 1-2 ст. не достигало

нижней границы физиологической нормы, в третьем триместре в большинстве наблюдений содержание этих маркеров находилось в пределах референсного интервала. У беременных с ХБП 3 ст. прослеживалась такая же тенденция, не достигавшая статистической значимости из-за малого числа наблюдений.

Установленная закономерность в отношении маркеров костного обмена получила подтверждение при динамическом обследовании беременных с ХБП 1-3 ст. во втором и третьем триместрах (табл. 3). Содержание в крови кальция, фосфора, витамина D и ПТГ сохраняло свою стабильность, в то время как сывороточная концентрация биохимических параметров костного метаболизма имела стойкую тенденцию к нарастанию у большинства женщин; их усредненные значения статистически значимо превышали таковые при первом обследовании, хотя и находились в границах референсного интервала.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют, что снижение почечной функции у беременных влечет за собой изменение интенсивности костного обмена. Результаты сравнительного анализа биохимических маркеров ремоделирования костной ткани демонстрируют ускорение, как её синтеза, так и резорбции у беременных с ХБП 3 ст. по отношению к женщинам без и с ХБП 1-2 ст. На усиление формирования костной ткани указывает нарастание уровней ОК и АТППК1, отражающих метаболическую активность остеобластов. При этом допустимо повышение уровня ОК без параллельного нарастания активности ЩФ (костного фрагмента или общей, как в нашем случае) – другого маркера формирования костной ткани. Активация функции остеобластов подтверждается наличием тесной прямой связи между всеми этими маркерами. На увеличение резорбции костной ткани указывает возрастание сывороточной концентрации β -СТГК, образующегося при деградации коллагена 1-го типа и составляющего более 90% органического матрикса кости. Скорее всего, наблюдаемое у беременных с ХБП 3 ст. ускорение костного метаболизма – и синтеза, и резорбции кости – представляет собой универсальный компенсаторный механизм, направленный на поддержание адекватного кальциевого баланса в условиях дефицита витамина D и недостаточного у некоторых женщин поступления кальция с пищей.

Полученные в настоящей работе данные, показавшие зависимость скорости обменных процессов в костной ткани от срока беременности, совпадают с результатами ранее выполненных исследований [6, 22]. Эти результаты свидетельствуют о высокой активности биохимических маркеров резорбции кости на протяжении всей беременности, в то время как активность биохимических маркеров формирования кости в первой половине беременности снижена,

а в третьем триместре – нарастает. Согласно нашим результатам содержание ОК, АТТПК1 и β -СТТК у всех женщин во втором триместре соответствовало или даже не достигало нижней границы нормального диапазона, в третьем триместре имело одинаковую направленность к нарастанию, оставаясь при этом в интервале референсных значений. Наблюдаемая тенденция к нарастанию скорости обменных процессов в костной ткани, скорее всего, обусловлена быстрым накоплением кальция в скелете плода, 80% которого аккумулируется именно в этот период. Возникающая недостаточность регуляторных систем, обеспечивающих физиологическую адаптацию кальциевого гомеостаза, приводит к временной декальцификации материнского скелета и ответному усилению формирования кости [22]. Другая возможная причина интенсификации костного метаболизма – установленное в отдельных исследованиях увеличение мочевой экскреции кальция в предродовом периоде, хотя четкой закономерности в изменении кальциурии от срока беременности пока не выявлено [4].

Вместе с тем, судить о состоянии метаболизма костной ткани у женщин с ХБП в период беременности, опираясь только на биохимические маркеры, достаточно непросто. Во-первых, сама беременность со сложной гормональной перестройкой оказывает значительное влияние на костный обмен. Во-вторых, концентрация маркеров костного метаболизма в крови у беременных с ХБП зависима от эффекта гемодиализа и изменения их почечного клиренса: гиперфильтрации, вызванной беременностью, и гипофильтрации, имеющей место при ХБП 3 ст. Снижение почечной деградации и экскреции маркеров костного обмена может приводить к увеличению их содержания в крови, хотя в нашем исследовании зависимость между сывороточными концентрациями параметров костного обмена и СКФ отсутствовала. В-третьих, не исключается влияние маркеров костного метаболизма плода.

В качестве одного из пусковых факторов ускорения костного обмена у беременных с ХБП может рассматриваться гиповитаминоз D. Установление тесной ассоциации между витамином D и содержанием АТТПК1 подтверждает прямое воздействие первого на синтез коллагена I типа и белки костного матрикса, играющие важную роль в минерализации кости.

Витамин D-статус при беременности представляет наибольший исследовательский интерес. Об этом факте свидетельствует множество публикаций – наблюдательных клинических рандомизированных исследований, мета-анализов и систематических обзоров [5, 10, 13, 23]. Международное общество эндокринологов для общей популяции населения определило дефицит витамина D при его пороговом сывороточном значении менее 20 нг/мл, по другим источникам минимальный уровень витамина D в крови, при котором возрастает риск развития метаболического заболевания кости, составляет 10-12 нг/мл [11,

12, 17, 26]. По мнению некоторых исследователей, правильность позиции сравнения порогового диапазона витамина D у беременных с таковым в общей популяции спорна, и некоторая неопределенность в понимании оптимального уровня витамина D для беременных остается. Опираясь на вышеуказанные значения, распространенность дефицита витамина D среди беременных велика. Так, по данным недавно завершившегося рандомизированного клинического исследования MAVIDOS, включившего 1134 женщины, средняя концентрация витамина D в крови составила 18,5 нг/мл, а число беременных с его содержанием >20 нг/мл – всего 39% [10]. В опубликованном Saraf R. с коллегами [23] систематическом обзоре сообщается о 54% беременных во всем мире, имеющих сывороточную концентрацию витамина D менее 20 нг/мл и о 18% женщин с сывороточной концентрацией витамина D менее 10 нг/мл. Похожие данные получены и в Ирландии – 11% и 17% беременных имели уровень витамина D в крови соответственно менее 10 и 12 нг/мл [13]. Согласно отчету отечественному когортному исследованию, включившему 110 беременных в третьем триместре, которые принимали с 12 недель поливитаминовый комплекс с 400 МЕ витамина D, средняя концентрация витамина D в крови составила 28 нг/мл, а число беременных с его содержанием более 30 нг/мл – 44,5% [5]. Наши данные в отношении практически здоровых беременных в целом совпадают с опубликованными: независимо от срока беременности средняя концентрация витамина D в крови была снижена и только половина-треть женщин имели оптимальное по определению Международного общества эндокринологов его содержание (≥ 30 нг/мл). Специалисты считают, что выраженный дефицит витамина D в период беременности типичен для стран с развивающейся экономикой и стран, расположенных в северных широтах [13]. Почти весь циркулирующий в крови витамин D связан с белком (витамин D-связывающий белок), который ассоциирован с альбумином [9]. Возможно, гемодиализ и гипоальбуминемия каким-то образом влияют на содержание в крови витамина D, но мы не установили подобной ассоциации.

Если для здоровых беременных многие особенности метаболизма витамина D уже известны, хотя полного понимания в этом вопросе еще не достигнуто, то у женщин с ХБП такая информация отсутствует. Проведенное исследование показывает, что при снижении функции почек распространенность и степень дефицита витамина D выражены в большей степени. В группе беременных, подвергшихся динамическому обследованию, эта закономерность не получила подтверждения, возможно, вследствие небольшой численности женщин или начатого после установления при первом обследовании дефицита дополнительного приема витамина D. Обращает внимание выявляемая у женщин на протяжении беременности вариабельность содержания в крови витамина D,

которая может быть обусловлена целым рядом факторов – временем года его определения, массой тела до наступления и в период беременности, степенью физической активности, синтезом витамина в организме плода, а также приемом поливитаминовых комплексов.

Сывороточный уровень витамина D не отражает содержания в крови его активной формы – D-гормона [$1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}$], но является оптимальным индикатором для мониторинга обеспеченности организма данным витамином. Доказано, что при значениях витамина D менее 30 нг/мл достоверно снижается абсорбция кальция в кишечнике и повышается секреция ПТГ, что у пациентов с почечной патологией способствует прогрессированию ХБП [11, 14]. По мнению Т.О. Scholl и соавт. [24, 25] низкое содержание витамина D в крови у беременных приводит к так называемому "метаболическому стрессу кальция" и развитию вторичного гиперпаратиреоза, который в свою очередь увеличивает риск возникновения преэклампсии, гестационного сахарного диабета и других неблагоприятных перинатальных исходов. Однако мы не обнаружили обратной зависимости между содержанием в крови витамина D и ПТГ ни у пациенток с ХБП, ни у практически здоровых женщин, в отличие от исследования Шелеповой Е.С. и соавт. [5]. Наоборот, согласно нашим результатам, определялась слабая положительная ассоциация между сывороточными концентрациями витамина D и ПТГ, указывающая на сложный механизм регуляции костного обмена у беременных с ХБП. Нельзя исключить, что имеющий место в период беременности гиповитаминоз D стимулирует синтез не ПТГ, а ПТГ-связанного пептида, высокий уровень которого является доказанным фактом [16].

Мы также не обнаружили повышения уровня ПТГ в крови ни у одной из наблюдаемых женщин. Более того, он находился на нижней границе референсного интервала, как у практически здоровых беременных, так и у пациенток с ХБП. Такая же закономерность, позволившая отказаться от теории существования феномена физиологического гиперпаратиреонидизма при беременности, установлена и в нескольких ранее проведенных исследованиях [15, 16]. Очень вероятно, что у беременных даже в случае снижения почечной функции ПТГ не является ведущим фактором в поддержании кальциевого баланса. В настоящее время на роль главного регулятора кальциевого гомеостаза претендует ПТГ-связанный пептид, продуцируемый не только в околощитовидных железах женщины, но и в околощитовидных железах плода, а также в плаценте, амнионе, в молочных железах под действием пролактина. Именно чрезмерной продукцией ПТГ-связанного пептида в период беременности специалисты объясняют низкое содержания в крови ПТГ и отсутствие гипокальциемии [16]. Последнее положение нашло убедительное подтверждение и в нашем исследовании: содержание в крови

ионизированного и общего кальция у всех наблюдаемых женщин, независимо от наличия или отсутствия у них ХБП, на протяжении второго и третьего триместров находились в нормальном диапазоне и имели стабильный характер.

Таким образом, начальные стадии ХБП у беременных не оказывают дополнительного влияния на состояние костного метаболизма. Для беременных с ХБП со сниженной функцией почек характерны определенные особенности костного обмена, которые проявляются распространенным дефицитом витамина D и усилением активности костного метаболизма, захватывающим оба его процесса – формирование и резорбцию кости. Увеличение срока беременности у женщин с ХБП 1-3 ст. сопровождается нарастанием скорости костного обмена. Представляется целесообразным использование данной информации при составлении диагностического и лечебно-профилактического алгоритмов на этапе планирования и динамического наблюдения беременности у женщин, страдающих ХБП.

Выводы

1. У женщин с ХБП 1-3 ст., независимо от срока беременности, регистрируется нормальное содержание в крови кальция и фосфора, а также участвующего в их обмене ПТГ.
2. Беременные с ХБП 3 ст. имеют высокий риск недостаточности/дефицита витамина D.
3. Снижение почечной функции (ХБП 3 ст.) у беременных способствует нарастанию интенсивности обменных процессов в костной ткани.
4. Увеличение срока беременности у женщин с ХБП 1-3 ст. приводит к ускорению костного метаболизма.

Ограничение. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. У большинства беременных установление стадии ХБП проведено в момент включения их в исследование. Учитывая свойственную беременности гиперфильтрацию и увеличение СКФ на 30-50%, не исключается наличие у отдельных пациенток более тяжелой стадии ХБП. Определение уровня витамина D выполнено при включении беременной в исследование без учета времени года. Использован узкий спектр биохимических маркеров, отражающих состояние минерального обмена и костного метаболизма. Необходимы дальнейшие исследования с определением у беременных расширенного спектра параметров, принимающих участие в минеральном обмене и костном метаболизме (гормоны, ферменты, цитокины), и параллельным анализом минеральной костной массы.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Драпалюк И.Б., Серова Н.С., Бабкова А.А. Беременность и остеопороз. REJR (Russian electronic journal of radiology) 2012; 2 (4): 68-73.
Drapaljuk I.B., Serova N.S., Babkova A.A. Beremennost' i osteoporoz. REJR (Russian electronic journal of radiology) 2012; 2 (4): 68-73.
2. Мозговая Е.В., Кучеренко М.А., Гзгзян А.М. Оценка влияния препарата Кальцецин на клинические симптомы и уровень маркеров костной резорбции при симфизопатиях у женщин в III триместре беременности. Российский медицинский журнал 2011; 19 (1): 5-9.
Mozgovaja E.V., Kucherenko M.A., Gzgzjan A.M. Ocenka vlijaniya preparata Kal'cemin na klinicheskie simptomy i uroven' markerov kostnoj rezorbicii pri simfiziopatiyah u zhenshhin v III trimestre beremennosti. Rossijskij medicinskij zhurnal 2011; 19 (1): 5-9.
3. Пугарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов "Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика" Остеопороз и остеопатии 2015; 2: 29-32.
Pugarova E.A. Osnovnyye polozheniya klinicheskikh rekomendacij Rossijskoj associacii jendokrinologov "Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika" Osteoporoz i osteopatii 2015; 2: 29-32.
4. Судаков А.С., Зазерская И.Е. Особенности костного обмена при беременности и лактации. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (1): 57-65.
Sudakov D.S., Zazerskaja I.E. Osobennosti kostnogo obmena pri beremennosti i laktacii. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2010; LIX (1): 57-65.
5. Шелепова Е.С., Хазова Е.А., Новикова Т.В. и др. Влияние дефицита витамина D на скорость костного обмена при беременности. Трансляционная медицина. 2016; 3 (4): 20-26.
Shelepova E.S., Hazova E.L., Novikova T.V. i dr. Vlijanie deficita vitamina D na skorost' kostnogo obmena pri beremennosti. Transljacionnaja medicina. 2016; 3 (4): 20-26.
6. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А. и др. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундаментальные исследования 2012; 2: 393-397.
Shestopalov A.V., Shul'ga A.S., Aleksandrova A.A. i dr. Pokazateli metabolizma kollagena I tipa v krovi zhenshhin pri razlichnyj variantah techenija beremennosti. Fundamental'nye issledovaniya 2012; 2: 393-397.
7. Andress D.L. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. Semin Dial 2005; 18 (4): 315-320.
8. Bonacker J., Janousek M., Kröber M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report. Arch Orthop Trauma Surg. 2014; 134 (2): 173-179. doi: 10.1007/s00402-013-1912-5
9. Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol 2014. 144 PA: 132-137.
10. Cooper C., Harvey N.C., Bishop N.J. et al and the MAVIDOS Study Group. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health: a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial (MAVIDOS). Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 May; 4(5): 393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9.
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Endocrine society. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-1930.
12. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011.
13. Kiely M., Hemmingway A., O'Callaghan K.M. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. Ther Adv Musculoskel Dis 2017; 9 (6): 145-154. DOI: 10.1177/1759720X17706453
14. Kim S.M., Choi H.J., Lee J.P. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. J Renal Nutr 2014; 1: 20-25.
15. Kirby B.J., Ma Y., Martin H.M. et al. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. Journal of Bone and Mineral Research 2013; 28: 1987-2000. doi:10.1002/jbmr.1925
16. Kovacs C.S. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2011; 40: 795-826. doi:10.1016/j.ecl.2011.08.002
17. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 394-415.
18. Nakamura Y., Kamimura M., Ikegami S. et al. A case series of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015; 11: 1361-1365.
19. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003; 42 (Suppl. 3): S1-S202.
20. Ozturk C., Atamaz F.C., Akkurt H., Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40 (1): 288-292. doi: 10.1111/jog.12157.
21. Salari P., Abdollahi M. The influence of pregnancy and lactation on maternal bone health: A systematic review. Journal of Family and Reproductive Health 2014; 8 (4): 135-148.
22. Sanz-Salvador L., Garcia-Perez M.A., Tarin J.J., Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. European Journal of Endocrinology 2015; 172: R53-R65.
23. Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A. Jr., et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. Matern Child Nutr 2016; 12: 647-668.
24. Scholl T.O., Chen X., Stein T.P. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. Am J Clin Nutr 2013; 98: 787-793.
25. Scholl T.O., Chen X., Stein T.P. Maternal calcium metabolic stress and fetal growth. Am J Clin Nutr 2014; 99: 918-925.
26. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and health. London: The Stationary Office, 2016.

Дата получения статьи: 04.02.2018

Дата принятия к печати: 08.05.2018

Submitted: 04.02.2018

Accepted: 08.05.2018