

# Обзор литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.3+618.7]-06:616.447-008.64]-08

## ГИПОПАРАТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Лесникова С.В.<sup>1</sup>, Фадеев В.В.<sup>1</sup>, Мельниченко Г.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 117036, Москва

Для корреспонденции: Лесникова Светлана Владимировна — канд. мед. наук, кафедра эндокринологии, УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, S\_Lesnikova@mail.ru

*В настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по ведению пациентов с гипопаратиреозом. Работы по применению препаратов витамина D у беременных немногочисленны. В представленном обзоре литературы рассматриваются особенности фосфорно-кальциевого обмена во время беременности в норме и у беременных с гипопаратиреозом, а также вопросы лечения гипопаратиреоза, обсуждается безопасность применения кальцитриола на протяжении гестационного периода и во время грудного вскармливания.*

*Ключевые слова:* гипопаратиреоз; беременность; кальцитриол; лечение.

### HYPOPARATHYROIDISM AND PREGNANCY

Lesnikova S.V.<sup>1</sup>, Fadeev V.V.<sup>1</sup>, Melnichenko G.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Setchenov First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation, 117036

Address for correspondence: S\_Lesnikova@mail.ru. Lesnikova S.V.

*No clear-cut clinical recommendations for the management of patients with hypoparathyroidism have been developed. Reports on the use of vitamin D in pregnant patients are scanty. This review of literature describes the specific features of phosphorus-calcium metabolism during pregnancy in health and hypoparathyroidism and discusses problems of therapy for this conditions and the safety of calcitriol during gestation and breast feeding.*

*Key words:* hypoparathyroidism; pregnancy; calcitriol; therapy.

Периоды беременности и грудного вскармливания ассоциируются с особенностями фосфорно-кальциевого обмена в результате индуцированных беременностью изменений в метаболизме и экскреции кальция, а также продукции различных кальцитропных гормонов, регулирующих его гомеостаз.

Основная причина развития гипопаратиреоза (гипоПТ) у женщин репродуктивного возраста — хирургическое лечение по поводу заболеваний щитовидной железы (ЩЖ): рака ЩЖ, реже — болезни Грейвса, (много-) узлового зоба. Пациентки репродуктивного возраста с послеоперационным гипоПТ при планировании беременности часто сталкиваются с проблемой отсутствия специалистов, имеющих опыт ведения больных с данной патологией на протяжении гестационного периода и лактации. Акушеры-гинекологи и педиатры недостаточно информированы об особенностях наблюдения и лечения больных гипоПТ при беременности и в послеродовой период. В связи с этим вопросы планирования и ведения беременности и послеродового периода в группе женщин с гипоПТ, на наш взгляд, крайне актуальны и должны широко обсуждаться.

В настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по наблюдению пациентов с гипоПТ любого генеза [1]. В том числе отсутствуют

установленные режимы лечения во время беременности. На сегодняшний день опубликованы только немногочисленные работы по применению активных метаболитов витамина D у беременных. Это обусловлено, в частности, неопределенностью в отношении использования витамина D и его аналогов у беременных в связи с описанными ранее тератогенными эффектами их больших доз в исследованиях на животных [2].

Очевидно, необходимо поддерживать нормокальциемию у беременных с гипоПТ для исключения осложнений со стороны плода и неблагоприятных исходов беременности. При снижении уровня сывороточного кальция повышается риск невынашивания беременности и преэклампсии [2].

Акушеры-гинекологи и педиатры должны быть осведомлены о заболевании пациентки для организации соответствующего наблюдения за ней и новорожденным. Необходимо заверить пациентку, что при адекватной терапии гипоПТ не представляет серьезной проблемы. Женщина с гипоПТ должна находиться под индивидуальным наблюдением во время планирования беременности, на протяжении гестационного периода и после родов. В послеродовом периоде гомеостаз кальция также активно меняется, что требует коррекции терапии во избежание развития гиперкальциемии у новорожденного.

## Общие подходы к лечению гипопаратиреоза

На первом месте среди причин развития гипоПТ стоит хирургическое лечение по поводу заболеваний околощитовидных желез (ОЩЖ) и ЩЖ. Как было отмечено ранее, среди женщин репродуктивного возраста наиболее часто встречаются пациентки с гипоПТ вследствие хирургического лечения различной тиреоидной патологии.

Большинство больных гипоПТ нуждаются в пожизненной терапии препаратами кальция и витамина D. Исключение составляют пациенты с транзиторными формами гипоПТ, возникшими после хирургического лечения, при которых терапия необходима в течение нескольких месяцев. Так, после операций по поводу рака ЩЖ частота развития транзиторного гипоПТ достигала 20%, постоянного — 0,8—3,0%, в ряде случаев выполняли аутотрансплантацию ОЩЖ с целью предотвращения риска развития гипоПТ [3, 4]. В связи со значительным повышением потребности в кальции и витамине D на протяжении беременности и в период лактации можно предположить, что симптомы гипокальциемии и латентные формы гипоПТ могут активно проявляться именно в эти периоды.

Основная цель терапии гипоПТ заключается в купировании или значительном уменьшении клинической симптоматики гипокальциемии. Необходимо поддерживать уровень кальция в пределах низконормальных значений (8,0—8,5 мг/дл или 2—2,1 ммоль/л) во избежание повышения почечной экскреции кальция. При достижении более высоких значений сывороточного кальция возрастает риск развития гиперкальциурии, которая в свою очередь в последующем может приводить к формированию нефрокальциноза, нефролитиаза и развитию хронических заболеваний почек [1].

При лечении гипоПТ используют препараты кальция и витамина D или его активных аналогов. Начальная доза принимаемого *per os* кальция должна составлять 1,0—1,5 г элементарного кальция ежедневно в несколько приемов [1]. Наиболее часто применяют карбонат кальция, но в связи с тем что при ахлоргидрии и у пожилых пациентов он хуже всасывается в желудочно-кишечном тракте, может быть использован цитрат кальция.

Важно подчеркнуть, что дозу препарата кальция при лечении гипоПТ необходимо рассчитывать исходя из содержания в препарате активной формы кальция, т.е. той его части, которая всасывается из кишечника [5]. Так, в 1 г карбоната кальция содержится 400 мг активной формы кальция, в 1 г цитрата кальция — 211 мг, а в 1 г глюконата кальция — всего 90 мг.

Среди различных форм витамина D, применяемых в комплексном лечении гипоПТ, препаратом выбора считается наиболее активная его форма кальцитриол [1, 6]. Для кальцитриола не требуется почечной активации, для него характерны быстрое начало действия (в течение нескольких часов) и более короткий период полураспада. Стартовая доза, как правило, составляет 0,25 мкг 1—2 раза в сутки и далее еженедельно уве-

личивается до достижения низконормального уровня сывороточного кальция [1]. Дозы кальцитриола могут достигать 1,5—2 мкг/сут. На начальном этапе, до достижения стабильной концентрации кальция в крови, при подборе терапии требуется еженедельный мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфора и суточной кальциурии, в дальнейшем контроль осуществляется 1 раз в 3—6 мес [1]. Увеличение экскреции кальция с мочой является предсказуемым последствием повышения сывороточного кальция на фоне проводимой терапии. У пациентов с гипоПТ в отсутствие стимулирующего влияния паратгормона (ПТГ) на реабсорбцию кальция в почечных канальцах отмечается более выраженная по сравнению со здоровыми людьми экскреция кальция с мочой при той же концентрации кальция в сыворотке крови. При возрастании экскреции кальция (более 250—300 мг/сут) лечение больных гипоПТ должно быть скорректировано, у части пациентов к терапии могут быть добавлены тиазидные диуретики.

## История терапии гипопаратиреоза у беременных

В 1966 г. J. O'Leary и соавт. [7] впервые описали клинические случаи наблюдения и лечения 2 беременных с гипоПТ. В то время велись серьезные медицинские дискуссии относительно возможности планирования беременности при гипоПТ. Авторы использовали высокие (1000—1500 мг/сут) дозы кальция лактата, диету с низким содержанием фосфора и витамин D (50 000—100 000 ЕД). Обе женщины родили здоровых детей при неосложненных беременностях. После описания этих случаев начали появляться отдельные сообщения об особенностях лечения гипоПТ в период гестации, и данное заболевание перестало рассматриваться как противопоказание к беременности [2, 8—16].

В одной из ранних работ было показано, что у экспериментальных животных высокие дозы витамина D дают тератогенный эффект с формированием краниолицевых аномалий и надклапанного аортального стеноза [17]. Поскольку передозировка витамина D может вызывать повышение уровня кальция у плода, предполагалось, что при этом могут возникать изменения, сходные с таковыми при идиопатической гиперкальциемии у новорожденных. К проявлениям данного синдрома относятся эльфоподобная внешность, задержка умственного и физического развития, задержка роста, косоглазие, дефекты эмали зубов, краниосиностоз, надклапанный аортальный стеноз и стеноз легочной артерии; могут отмечаться паховая грыжа, крипторхизм у мальчиков и преждевременное половое развитие у девочек.

С другой стороны, недостаточное поступление витамина D может вызывать постнатальный реактивный гиперпаратиреоз, который в свою очередь способствует развитию внутримозговых кровоизлияний, неонатального рахита и возникновению переломов. Кроме того, гипокальциемия может стать причиной гипертонуса матки, что в сочетании с истмико-цервикальной недостаточностью в последующем способно повышать риск преждевременных родов или спонтанного прерыва-

вания беременности [18]. Так, R. Eastell и соавт. [18] обратили внимание на то, что прерывание беременности во II и III триместрах требует исследования уровня сывороточного кальция. Авторами описан клинический случай идиопатического гипоПТ, который был впервые выявлен у 23-летней женщины после прерывания второй беременности на сроке 18 нед. На протяжении нескольких лет у пациентки отмечались клинические симптомы гипоПТ (судороги в кистях рук), по поводу которых она ранее не была обследована. Предыдущая беременность закончилась преждевременными родами (на 27-й неделе беременности) по невыясненной причине. При последующем обследовании у этой пациентки были выявлены катаракта, задержка роста, эпизоды тяжелой депрессии вплоть до попытки суицида.

Даже после появления современных аналогов витамина D наблюдение за пациентками с гипоПТ во время беременности долгое время оставалось серьезной проблемой, так как имелись опасения в отношении тератогенных эффектов этих препаратов. Однако в дальнейшем в ряде работ была доказана безопасность физиологических минимальных доз кальцитриола [2, 8—16]. По сравнению с холекальциферолом и дигидротрахистеролом, имеющими малый терапевтический диапазон с длительным периодом полувыведения, который повышает риск передозировки препаратов, активные формы витамина D: 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, кальцитриол) и 1-альфа-гидроксихолекальциферол (1-альфакальцидол) — представляются более оптимальными средствами поддержания нормокальциемии. Данная терапия в сочетании с препаратами кальция является единственно возможной для коррекции гипоПТ у женщин во время беременности [1, 2].

### **Физиологические изменения фосфорно-кальциевого обмена у здоровых беременных**

Нормальная костная система плода к концу гестационного периода накапливает примерно 30 г кальция, 80% которого активно аккумулируется в III триместре беременности благодаря усилению процессов минерализации в фетальной костной системе. Это соответствует ежесуточному приросту 250—300 мг кальция.

Для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови необходимо его достаточное поступление с пищей. Институт медицины Национальной академии наук США (Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, ИОМ) в 2011 г. рекомендовал среднесуточное потребление 1300 мг кальция лицам от 14 до 18 лет и 1000 мг женщинам от 19 до 50 лет независимо от наличия беременности [19]. Безопасные верхние пределы потребления кальция были определены ИОМ в 3000 и 2500 мг/сут соответственно. Присутствие в пище веществ, связывающих кальций, в первую очередь фосфатов и жирных кислот, существенно снижает абсорбцию кальция [20].

Рекомендуемая дневная норма витамина D в возрастные периоды с 14 до 18 лет и в группе женщин

от 19 до 50 лет, в том числе у здоровых беременных и кормящих женщин, составляет 600 МЕ при верхнем предельном уровне потребления 4000 МЕ/сут [19]. В последние годы в мире большое внимание уделяется дефициту витамина D в организме, что связано с известными неблагоприятными последствиями этого состояния (повышение риска развития остеопороза, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, некоторых злокачественных новообразований — рака кишечника, молочной железы, простаты, яичников, пищевода) [21]. Для оценки достаточности витамина D в организме измеряют уровень 25(OH)-витамина D в сыворотке крови, оптимальное значение которого в настоящее время является спорным. Большинство экспертов предлагают уровень 25(OH)-витамина D ниже 20 нг/мл расценивать как показатель недостаточности витамина D в организме, а более 30 нг/мл считать адекватным [21—23].

Существенными факторами, которые способствуют удовлетворению потребностей плода в кальции, не приводя при этом к усилению процессов резорбции в материнской костной системе, являются вызванные беременностью активные изменения в регуляции фосфорно-кальциевого обмена у матери, а также функционирование фетоплацентарного комплекса [24].

Физиологические изменения фосфорно-кальциевого обмена у здоровых беременных имеют следующие основные особенности:

- концентрация уровня общего кальция может снижаться на протяжении беременности в связи с развитием физиологической гипоальбуминемии;
- уровень ионизированного кальция (Ca<sup>2+</sup>) остается стабильным;
- почечная экскреция кальция возрастает вследствие увеличения скорости клубочковой фильтрации, связанной с физиологическим увеличением объема циркулирующей крови;
- 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамин D начинает активно продуцироваться плацентой, приводя к увеличению кишечной абсорбции кальция, на что влияют и другие гормоны (пролактин, плацентарный лактоген);
- возрастает продукция плацентой ПТГ-связанного пептида (ПТГ-СП), способствующего активному трансплацентарному переносу кальция.

Гомеостаз кальция в организме беременной и плода обеспечивается потреблением кальция с пищей, его кишечной абсорбцией, костной резорбцией и регуляцией почечной экскреции. Ключевая роль в обмене кальция принадлежит ОЦЖ и желудочно-кишечному тракту матери, а также фетоплацентарному комплексу.

При нормальной беременности кальций активно переносится через плаценту к плоду. У плода уровни общего и ионизированного кальция оказываются немного выше значений материнского сывороточного кальция [2]. Это обуславливает необходимость в поддержании уровня материнского сывороточного кальция в пределах низконормальных значений при лечении гипоПТ у беременной.

Ведущую роль в гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена у беременных играют активный метаболит витамина D кальцитриол, ПТГ и ПТГ-СП.

В случае нормальной беременности сывороточные концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , или кальцитриола, продуцируемого в основном в плаценте, возрастают с ранних сроков гестации до III триместра, увеличиваясь в 2 раза и активно стимулируя кишечную абсорбцию кальция и фосфата, и снижаются на 3-й день после родов до значений, нормальных для небеременных [2].

Поддержание фетального гомеостаза кальция во многом зависит и от ПТГ-СП, регулирующего активный трансплацентарный перенос кальция к плоду. В исследованиях на животных было показано, что ПТГ-СП является фетальным эквивалентом ПТГ и гомологичен ему по 13 аминокислотам [2, 24]. Источниками ПТГ-СП наряду с ОЩЖ беременной являются ОЩЖ плода, плацента, амнион и децидуальная ткань. Кроме того, пролактин стимулирует синтез этого белка в молочных железах. В настоящее время ПТГ-СП считается первым кандидатом на роль главного регулятора кальциевого и костного обмена во время беременности и лактации у здоровых женщин. С повышением уровня ПТГ-СП связывают нарастание концентрации кальцитриола и снижение уровня ПТГ при нормальной беременности [25]. Фетальный ПТГ-СП, на ранних сроках беременности в основном продуцируемый плацентой и в дальнейшем — фетальными ОЩЖ, способствует поддержанию градиента кальция в системе мать — плод (самостоятельно или во взаимодействии с кальцитриолом). Так, у мышей, у которых ген ПТГ-СП был удален при помощи гомологичной рекомбинации, уровни фетального циркулирующего ионизированного кальция были значительно ниже [26].

Материнский иммунореактивный ПТГ, как и другие полипептидные гормоны, не проникает через плаценту. Данные об изменении ПТГ во время беременности достаточно противоречивы. Последние исследования позволяют предположить, что регуляция кальциевого и костного обмена во время беременности и лактации не столь жестко связана с классической осью кальций — ПТГ — витамин D, она заметно подвержена влиянию других эндокринных механизмов [25, 27]. К. Seki и соавт. выявили низкий уровень ПТГ в сыворотке крови матери, что было ассоциировано с повышенным уровнем фетального ПТГ-СП [28]. В другой работе было показано, что уровень ПТГ остается неизменным на протяжении беременности, значительно возрастая после родов [29]. По данным проспективного исследования М. Arđawi и соавт., концентрация ПТГ возрастает от I триместра ко II и снижается в III триместре до уровня I. Тем не менее после родов у здоровых женщин уровень ПТГ значительно повышается. В противоположность этому концентрация ПТГ-СП прогрессивно возрастает на протяжении беременности и лактации [30]. Остается неясным, является ли причиной снижения уровня ПТГ в поздние сроки беременности увеличение продукции ПТГ-СП плацентой.

В проспективном когортном исследовании у 115 женщин в возрасте 20—40 лет оценивали роль повышения уровня ПТГ-СП в послеродовом периоде в генезе снижения минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от наличия или отсутствия лактации [31]. Изучали уровни ПТГ-СП, пролактина, эстрадиола,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , маркеров костного метаболизма и оценивали МПК на различных сроках послеродового периода в течение 18 мес. Повышенный уровень ПТГ-СП значимо коррелировал с наличием лактации, ростом концентрации пролактина, снижением содержания эстрадиола. Кроме того, отмечена значимая отрицательная корреляция между повышенным уровнем ПТГ-СП и изменениями в МПК шейки бедра и позвоночника в последующем, даже после нормализации уровней пролактина, эстрадиола, ПТГ, кальцитриола, прекращения грудного вскармливания, восстановления менструального цикла и физической активности. Результаты этой работы подтвердили гипотезу о том, что ПТГ-СП является альтернативным фактором, ассоциированным с изменениями МПК.

В другой работе описан случай тяжелого послеродового остеопороза с множественными переломами позвонков у 27-летней женщины с гипоПТ после тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ [32]. При грудном вскармливании у данной пациентки отмечены повышенные уровни ПТГ-СП и рост уровней маркеров костной резорбции, которые нормализовались после прекращения лактации.

Еще одним кальцийтропным гормоном является кальцитонин, снижающий содержание кальция за счет торможения костной резорбции. Возрастание уровня кальцитонина у беременных обеспечивается его дополнительным синтезом в плаценте и молочных железах, что, возможно, способствует защите костной ткани матери от усиления процессов резорбции и сохранению стабильности МПК [20].

В послеродовом периоде в связи со становлением лактации потребность в пищевом кальции значительно возрастает. При его недостаточном поступлении усиливается резорбция костной ткани. Кроме того, после родов прекращается защитное действие на материнскую костную ткань плацентарных эстрогенов, кальцитонина, кальцитриола и др. В то же время развиваются гиперпролактинемия и относительная гипоестрогения, что связано с ановуляцией. При недостаточном поступлении кальция за 6 мес лактации, по разным данным, МПК беременных снижается на 3—9% [20, 27].

Таким образом, на протяжении беременности и после родов концентрация различных факторов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, нестабильна. Это призвано обеспечивать потребность в кальции для нормального течения беременности, развития плода и адаптации новорожденного.

### **Особенности наблюдения и лечения беременных с гипопаратиреозом**

Как уже отмечалось выше, до сих пор не разработаны четко установленные режимы лечения гипоПТ во

время беременности. Суточная потребность в кальции у беременных и кормящих женщин с гипоПТ составляет 1000—1500 мг. Витамин D и его аналоги необходимы для контроля судорожного синдрома в целях предотвращения спонтанного прерывания беременности и преждевременных родов. Учитывая особенности действия различных препаратов витамина D, предпочтительно использовать кальцитриол.

При наличии гипоПТ во время беременности дефицит ПТГ значительно ухудшает превращение эндогенного витамина D в кальцитриол. В заместительной терапии гипоПТ в этой ситуации следует применять комбинацию препаратов с прямой биодоступностью. По сравнению с пролекарствами, такими как холекальциферол и дигидротахистерол, кальцитриол имеет более короткий дозозависимый период полужизни. Например, в течение 8 мин из крови элиминируется 50% введенного внутривенно кальцитриола, а через 4 ч после введения определяется только 10—16% препарата [2]. Исследования с кальцитриолом, меченным и не меченным тритием, показали, что после перорального приема его пиковая концентрация в плазме достигается по истечении 3—6 ч [33]. Таким образом, в случае передозировки кальцитриола гиперкальциемия будет разрешаться в течение 2—7 дней, что крайне важно при коррекции дозы витамина D у беременных. В то же время 1-альфа-гидроксиголекальциферол (1-альфа-кальцидол), который превращается в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  путем гидроксирования в печени, имеет пиковую концентрацию в плазме через 6—16 ч, проявляя более отсроченный эффект.

Как указывалось выше, сывороточная концентрация кальцитриола у здоровых беременных возрастает в 2 раза. Основной синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  происходит в почках матери под действием ПТГ, небольшие его количества способны продуцировать также плацента и фетальная почка [9, 34]. Однако концентрация интактного ПТГ остается на нижней границе нормы, в связи с чем предполагается, что рост концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  опосредуется не ПТГ, а другими гормонами, продуцируемыми во время беременности, такими как ПТГ-СП, пролактин, эстрогены и плацентарный гормон роста [20, 24, 25]. Повышение потребности в кальцитриоле у

женщин с гипоПТ, которое было продемонстрировано во многих описанных случаях лечения гипоПТ у беременных, четко демонстрирует, что повышение продуцируемого плацентой ПТГ-СП не может компенсировать дефицит ПТГ при гипоПТ [2, 9, 11]. Данные относительно изменения дозы кальцитриола на протяжении беременности у женщин с гипоПТ противоречивы [8, 10, 15, 16, 31, 32, 35], однако многие авторы сходятся во мнении, что в период лактации потребность в кальцитриоле при гипоПТ снижается [10, 31, 32].

Риск передозировки витамина D и проявления тератогенности у человека и животных незначим при условии поддержания концентрации сывороточного кальция на нижней границе нормальных значений. Безопасность применения кальцитриола у беременных впервые была продемонстрирована в 8 наблюдениях, описанных F. Callies и соавт. [2]. В ряде последующих работ никаких неблагоприятных исходов беременности, токсичности и тератогенности при приеме препаратов витамина D и его аналогов также не выявлено [8, 12, 15, 16]. F. Callies и соавт. объединили данные всех исследований в таблице [2].

В эксперименте у крыс применение кальцитриола в суточной дозе 0,3 мкг/кг (эквивалентно 25 мкг/сут у человека с массой тела 70 кг) не давало каких-либо эмбриотоксических эффектов. Это противоречит результатам эксперимента у кроликов, в котором были выявлены эффекты токсичности препарата у самок и плодов при его использовании в эквивалентных дозах [36].

Ранее было опубликовано сообщение о применении высоких доз витамина D у беременной с витамин-D-резистентным рахитом. Доза кальцитриола составила 17—36 мкг/сут. Уровень сывороточного кальция у новорожденного был высоким сразу после рождения, но по всем остальным параметрам ребенок был абсолютно здоров [13].

В случаях, описанных F. Callies и соавт., максимальная доза кальцитриола составила 1 мкг/сут на 35-й неделе беременности [2]. R. Pitkin рекомендовал повышать ежедневную дозу кальцитриола в диапазоне 0,5—3 мкг соответственно увеличению срока беременности с целью поддержания уровня сывороточного кальция у матери в пределах нижней границы нормы [14].

#### Использование препаратов витамина D для лечения беременных с гипопаратиреозом [2]

Препарат витамина D	Год	Число случаев	Максимальная суточная доза	Максимальный уровень кальция в сыворотке*	Неблагоприятные эффекты
Кальциферол	1966	2	150 000 ME	1,77 ммоль/л	Нет
Кальциферол	1969	3	100 000 ME	1,47	Нет
Кальцитриол	1980	1	36,00 мкг	2,40	Нет
Кальцитриол	1980	1	3,00 мкг	2,00	Нет
Кальцитриол	1981	1	2,00 мкг	2,59	Нет
Альфакальцидол	1985	1	2,00 мкг	2,25	Нет
Кальцитриол	1985	1	3,00 мкг	—	Нет
Кальцитриол	1980	2	3,25 мкг	2,25	Нет
Кальцитриол	1994	1	1,50 мкг	2,50	Нет

Примечание. \* — Нормальный уровень сывороточного кальция 2,00—2,75 ммоль/л.

Важно помнить, что для развития плода опасна не только гипер-, но и гипокальциемия. В экспериментах *in vitro* на матке беременных крыс показано, что гипокальциемия приводит к повышению возбудимости матки, которое может увеличивать риск преждевременных родов. Если уровень общего кальция в плазме у беременной опускается ниже 1,7 ммоль/л — женщина находится в группе риска по развитию преэклампсии, невынашивания беременности, неонатального гиперпаратиреоза. Данные по уменьшению риска гестационной гипертензии и преэклампсии при дополнительном назначении препаратов кальция у здоровых беременных в ранее опубликованных работах неоднозначны и противоречивы [34]. Однако G. Hofmeug и соавт. в Кокрейновском систематическом обзоре показали, что добавление препаратов кальция во время беременности позволяет снизить риск развития преэклампсии и преждевременных родов [35].

Обобщая данные литературы и собственных наблюдений, F. Callies и соавт. [2] предлагают следующий алгоритм лечения гипоПТ во время беременности:

- схемой выбора является комбинация перорального приема кальция (1000—1500 мг/сут) и кальцитриола в суточной дозе 0,5—3 мкг/сут;
- концентрация общего сывороточного кальция должна находиться в пределах нижней границы нормальных значений (между 2,0 и 2,2 ммоль/л);
- уровень сывороточного кальция не должен опускаться ниже 1,7 ммоль/л для предотвращения риска преждевременных родов или позднего самопроизвольного прерывания беременности;
- начиная с дозы 0,25 мкг кальцитриола и 1 г кальция в ранние сроки беременности, что должно соответствовать физиологической потребности в этот период гестации, следует повышать дозу после 20-й недели с последующей коррекцией терапии на поздних сроках беременности.

В связи с коротким периодом полувыведения кальцитриола существенную проблему могут представлять судороги или парестезии в ночное время, которые можно купировать, разделив дозу препарата на 2 приема — утром и вечером.

Избежать возможной передозировки препаратов витамина D позволяет измерение суточной экскреции кальция, но это достаточно трудоемкое исследование. В то же время в связи с физиологическим повышением скорости клубочковой фильтрации во время беременности почти у 20% здоровых женщин в III триместре суточная экскреция кальция может превышать верхний уровень референсных значений [37]. Кроме того, даже при наличии оптимальной заместительной терапии гипоПТ может приводить к повышению почечной экскреции кальция. Таким образом, непостоянные, быстро меняющиеся колебания кальциурии, выявленные в представленных наблюдениях, могут считаться изменениями, имеющими минимальное клиническое значение.

После родов трансплацентарный перенос кальция резко прекращается, стимулируя выработку ПТГ и

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у новорожденного, и эти факторы — главные регуляторы постнатального метаболизма кальция. В послеродовом периоде у пациенток, получающих кальцитриол, повышается риск развития гиперкальциемии, вероятно, вследствие стимулирующего влияния пролактина на 1-альфа-гидроксилазу и действия ПТГ-СП. В связи с этим у пациенток в период лактации дозу кальцитриола необходимо уменьшать. В противном случае может наблюдаться значимое возрастание кишечной абсорбции кальция, усиление костной резорбции и развитие гиперкальциемии у матери и новорожденного [8]. После прекращения грудного вскармливания женщине с гипоПТ назначают такую дозу кальцитриола, которую она получала до беременности.

На основании вышеизложенного можно заключить, что применение кальцитриола у беременной с гипоПТ не только возможно, но и безопасно, если концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  адаптированы к физиологическим потребностям и уровни сывороточного кальция поддерживаются в пределах нижней границы нормальных значений.

### Описания отдельных клинических случаев лечения гиперпаратиреоза у беременных

F. Callies и соавт. [2] описали 2 беременности у женщины, получавшей кальцитриол в дозе до 0,75 мкг/сут в первую беременность и 0,25—1 мкг/сут на протяжении второй беременности. Кроме того, авторы описали исходы беременности у 10 женщин, получавших кальцитриол.

Женщина, 29 лет, с гипоПТ в исходе субтотальной тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба, получавшая кальцитриол 0,25 мкг/сут в сочетании с кальцием в дозе 1500 мг/сут, стала наблюдаться с 6-й недели первой беременности. В начале наблюдения кальцитриол был отменен в связи с его потенциальной тератогенностью при продолжении приема кальция в дозе 1500 мг/сут. В I триместре у пациентки отмечался токсикоз и наблюдалась диарея, возможно, обусловленная большой дозой препаратов кальция. На 20-й неделе прием кальцитриола (0,25 мкг/сут) был возобновлен в связи с появлением повторяющихся эпизодов парестезий и мышечных судорог. Уровень сывороточного кальция при этом составлял 1,74 ммоль/л. На фоне добавления кальцитриола в дозе 0,25 мкг/сут жалобы исчезли, уровень кальция стабилизировался и поддерживался в пределах 2—2,2 ммоль/л (при норме 2—2,75 ммоль/л), концентрация в крови  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  колебалась в пределах 22—50 нг/л (при норме 35—80 нг/л). С целью поддержания нормокальциемии и в связи с возобновлением вышеуказанных жалоб доза кальцитриола была увеличена до 0,5 мкг/сут на 33-й неделе беременности и повышена до 0,75 мкг/сут на короткий период перед родами на 37-й неделе, родилась здоровая девочка (масса тела 3370 г, рост 50 см). Период лактации сопровождался тяжелыми ночными судорогами, несмотря на назначение 1 мкг кальцитриола и 4—6 г кальция ежедневно.

Во время второй беременности эта женщина получала изначально 0,25 мкг кальцитриола с увеличением

дозы до 0,5 и 1 мкг на 20-й и 31-й неделе соответственно. Уровни сывороточного кальция и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  поддерживались на нижней границе нормы для здоровых беременных женщин, в то время как  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был немного снижен (47 нмоль/л при норме 50—300 нмоль/л). Суточная экскреция кальция колебалась в пределах от 3,56 ммоль в начале беременности до 11,53 ммоль на поздних сроках (норма для небеременных 3,25—8,25 ммоль/сут). Вторая девочка родилась на сроке 39 нед беременности. В период лактации женщина получала 0,75 мкг кальцитриола и 3 г кальция в сутки, жалоб не предъявляла, побочных эффектов терапии не отмечалось.

При наблюдении 10 случаев беременности в 8 из них никаких неблагоприятных эффектов при приеме кальцитриола (в суточной дозе 0,25—3,25 мкг) отмечено не было, родились здоровые дети [2]. В двух ретроспективно оцененных случаях были описаны преждевременное закрытие большого родничка (при приеме матерью 1—5 мкг кальцитриола в сутки, но уровень сывороточного кальция был неизвестен) и мертворождение на 20-й неделе беременности в связи с множественными пороками развития неба и левой почки (беременная, наряду с 0,5 мкг кальцитриола, принимала флуоксетин по поводу депрессии). Таким образом, причинная роль кальцитриола в обоих случаях остается очень спорной.

B. Salle и соавт. [11] описали случай беременности у женщины с идиопатическим гипоПТ, получавшей 0,5—2 мкг кальцитриола и родившей на 37-й неделе путем оперативного родоразрешения здоровых близнецов без клинических и биохимических признаков гиперпаратиреоза. Уровни сывороточного кальция у матери были в пределах нормы, концентрация  $25(\text{OH})$ -витамина D была снижена, несмотря на нормальный уровень  $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D. У новорожденных также отмечалось снижение  $25(\text{OH})$ -витамина D в пуповинной крови при повышении концентрации  $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D.

N. Akhtar описано наблюдение за 20-летней первородящей женщиной с диагностированным первичным гипоПТ с 15-летнего возраста [8]. Приступы судорог ранее сопровождалась рвотой, головными болями, прикусыванием языка, после них пациентка засыпала. В семье пациентки судороги выявлялись у ее бабушки, а также у брата и сестер, умерших в раннем детском возрасте. Пациентка получала 0,5 мкг кальцитриола и 1 г кальция в сутки на протяжении беременности (до беременности — 0,25 мкг и 1 г соответственно) с увеличением дозы кальцитриола до 1 мкг/сут после 35-й недели гестации. Беременность протекала без осложнений, судорожного синдрома не отмечалось, уровень сывороточного кальция исследовали ежемесячно и поддерживали на уровне не ниже 1,8 ммоль/л. На 41-й неделе беременности путем оперативного родоразрешения родилась здоровая девочка (масса тела 3400 г). Уровень сывороточного кальция у новорожденной составил 2,4 ммоль/л.

В другом описанном R. Caplan и соавт. случае при отсутствии снижения дозы кальцитриола после родов (на необходимость которого указывалось выше) у жен-

щины на 11-й день послеродового периода отмечалось значимое возрастание уровня кальция в сыворотке крови — до 15,4 мг/дл (при норме до 10,5 мг/дл) [9]. После второго родоразрешения у этой же пациентки спустя 3 года доза кальцитриола была уменьшена с 0,75 до 0,25 мкг/сут с целью поддержания низконормального уровня кальция сыворотки с последующим возвращением к 0,75 мкг по окончании грудного вскармливания [10]. Авторы показали, что уменьшение потребности в кальцитриоле напрямую было связано со снижением уровня эстрадиола, и впервые высказали предположение о необходимости снижения дозы кальцитриола под строгим контролем уровня кальция у матери и новорожденного во избежание развития тяжелой гиперкальциемии.

L. Sweeney и соавт. [16] в своей работе обсуждали лечение аутосомно-доминантного гипоПТ вследствие активирующей мутации гена кальцийсвязывающего рецептора. 34-летняя пациентка во время беременности до поздних сроков получала кальцитриол, а на поздних сроках потребность в кальции значительно уменьшилась и препарат был отменен. Сразу после родов у женщины в течение нескольких часов отмечалось резкое снижение уровня кальция до 4,7 мг/дл (уровень альбумина составил 3,2 г/дл), что потребовало внутривенного введения кальция и возобновления терапии кальцитриолом. Спустя несколько дней после становления лактации кальцитриол вновь был отменен. В описании этого случая впервые представлено короткое «окно» между прекращением плацентарной продукции ПТГ-СП сразу после родов и возобновлением его продукции молочными железами в период становления лактации, когда резко возросла потребность в кальцитриоле.

## Выводы

1. Адекватной терапией беременных с гипоПТ признана комбинация препаратов кальция (1000—1500 мг/сут) с активными аналогами витамина D (кальцитриол).
2. Безопасность применения кальцитриола у беременных доказана в ряде работ.
3. Применение активных аналогов витамина D в настоящее время требует осторожности и четкой коррекции дозы на протяжении беременности и после родов под строгим контролем кальциемии и кальциурии.
4. Уровень сывороточного кальция должен поддерживаться в пределах низконормальных значений на протяжении всей беременности и в период лактации.
5. Женщины, перенесшие операции на ЩЖ и планирующие беременность, должны находиться под пристальным вниманием эндокринологов. Ввиду значительного повышения потребности в кальции и витамине D на протяжении беременности и в период лактации именно в эти периоды у пациенток с операциями на ЩЖ в анамнезе могут активно проявляться симптомы гипокальциемии и латентные формы гипоПТ, приводящие в ряде случаев к прерыванию беременности. В связи с этим представляется обоснованным активное обследование данных женщин на этапе планирования беременности и во время гестации.

Прерывание беременности по невыясненным причинам во всех случаях требует наряду с другими проводимыми обследованиями исследования уровня сывороточного кальция и/или активного исключения гипокальциемии.

Опубликованные работы по лечению гипоПТ и изучению безопасности применения кальцитриола в период гестации опровергли опасения в отношении использования кальцитриола у беременных. Поддержание низконормального уровня сывороточного кальция позволяет предотвратить возможные осложнения в течении беременности у женщин с гипопаратиреозом, что должно служить основанием к предварительной подготовке к беременности в этой группе женщин и постоянному наблюдению эндокринолога на протяжении всего гестационного периода и периода грудного вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА (п. 1—4, 6—19, 21—23, 25—37 — см. REFERENCES)

5. Сморош В.Н., Бельцевич Д.Г. Гипопаратиреоз. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008; 4 (2): 21—3.
20. Абрамченко В.В. *Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006.
24. Судаков Д.С., Зазерская И.Е. Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза при беременности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2010; 3—4: 2—5.

#### REFERENCES

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 391—403.
2. Callies F., Arlt W., Scholz H.J., Reincke M., Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy: report of twelve cases. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139 (3): 284—93.
3. Hundahl S.A. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U. S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000; 89 (1): 202—17.
4. Serpell J.W., Phan D. Safety of total thyroidectomy. *Aust. N.Z. J. Surg.* 2007; 77 (1—2): 15—9.
5. Smorshchok V.N., Bel'tsevich D.G. Hypoparathyroidism [Gipoparatireoz]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008; 4 (2): 21—3 (in Russian).
6. Goltzman D., Cole D.E.C. Hypoparathyroidism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. American Society of Bone and Mineral Research; 2006; 6th ed: 216.
7. O'Leary J.A., Klainer L.M., Neuwirth R.S. The management of hypoparathyroidism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1966; 94 (8): 1103—7.
8. Akhtar N. Pregnancy with hypoparathyroidism. A case report. *BMMU J.* 2010; 3 (2): 107—9.
9. Caplan R.H., Beguin E.A. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet. and Gynecol.* 1990; 76 (3, Pt. 2): 485—9.
10. Caplan R.H., Wickus G.G. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J. Reprod. Med.* 1993; 38 (11): 914—8.
11. Salle B.L., Berthezene F., Glorieux F.H., Delvin E.E., Berland M., David L., Varenne J.P. et al. Hypoparathyroidism during pregnancy: treatment with calcitriol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 52 (4): 810—3.
12. Krysiak R., Kobielski-Gembala I., Okopien B. Hypoparathyroidism in pregnancy. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27 (8): 529—32.
13. Marx S.J., Swart E.G.Jr., Hamstra A.J., DeLuca H.F. Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51 (5): 1138—42.
14. Pitkin R.M. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151 (1): 99—109.
15. Repas T. *Hypoparathyroidism, pregnancy and breast feeding* // EndocrineToday.com. URL: <http://www.endocrinetoday.com/comments.aspx?rid=39395>
16. Sweeney L.L., Malabanan A.O., Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum. *Endocr. Pract.* 2010; 16 (3): 459—62.
17. Friedman W.F., Mills L.F. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics*. 1969; 43 (1): 12—8.
18. Eastell R., Edmonds C.J., de Chayal R.C.S., McFadyen I.R. Prolonged hypoparathyroidism presenting eventually as second trimester abortion. *Br. Med. J.* 1985; 291 (6500): 955—6.
19. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (1): 53—8.
20. Abramchenko V.V. *Prevention and treatment of disorders of calcium metabolism in Obstetrics, Gynecology and Perinatology [Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии]*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2006. (in Russian)
21. Holick M.F. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South. Med. J.* 2005; 98 (10): 1024—7.
22. Malabanan A. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 805—6.
23. Souberbielle J.C., Lawson-Body E., Hammadi B., Sarfati E., Kahan A., Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3501—4.
24. Sudakov D.S., Zazerskaya I.E. Hormonal regulation of calcium and phosphorus homeostasis during pregnancy [Gormonal'naya regulatsiya fosforno-kal'tsievogo gomeostaza pri beremennosti]. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2010; 3—4: 2—5. (in Russian)
25. Kovacs C.S., Fuleihan G.E.-H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2006; 35 (1): 21—51.
26. Tucci J., Hammond V., Senior P.V., Gibson A., Beck F. The role of fetal parathyroid hormone-related protein in transplacental calcium transport. *J. Mol. Endocrinol.* 1996; 17 (2): 159—64.
27. Kovacs C.S., Chafe L.L., Woodland M.L., McDonald K.R., Fudge N.J., Wokekey P.J. Calcitropic gene expression suggests a role for the intraplacental yolk sac in maternal-fetal calcium exchange. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282 (3): E721—32.
28. Seki K., Wada S., Nagata N., Nagata I. Parathyroid hormone-related protein during pregnancy and the perinatal period. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1994; 37 (2): 83—6.
29. Gallacher S.J., Fraser W.D., Owens O.J., Dryburgh F.J., Logue F.C., Jenkins A. et al. Changes in calcitropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 131 (4): 369—74.
30. Ardawi M.S., Nasrat H.A., Ba'Aqueel H.S. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur. J. Endocrinol.* 1997; 137 (4): 402—9.
31. Sowers M.F., Hollis B.W., Shapiro B., Randolph J., Janney C.A., Zhang D. et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *J.A.M.A.* 1996; 276 (7): 549—54.
32. Segal E., Hochberg I., Weisman Y., Ish-Shalom S. Severe postpartum osteoporosis with increased PTHrP during lactation in a patient after total thyroidectomy and parathyroidectomy. *Osteoporos. Int.* 2011; 22 (11): 2907—11.
33. *Calcitriol drug information*. Available at: <http://en.wikipedia.org/wiki/Calcitriol>
34. Trumbo P.R., Ellwood K.C. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *TrumboNutr. Rev.* 2007; 65 (2): 78—87.
35. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (8).
36. McClain R.M., Langhoff L., Hoar R.M. Reproduction studies with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980; 52 (1): 89—98.
37. Cross N.A., Hillman L.S., Allen S.H., Krause G.F., Vieira N.E. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61 (3): 514—23.

Поступила 27.01.14  
Received 27.01.14