

© Д. С. Судаков, И. Е. Зазерская

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского Медицинского
Государственного университета имени
академика И. П. Павлова.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

УДК: 618.2+618.63]: 616.71-007.234:611.018.4

■ При беременности отмечается напряжение костного и фосфорно-кальциевого обменов в организме матери, связанное с потребностями плода. Обзор литературы освещает современные представления о гормональной регуляции костного и фосфорно-кальциевого обменов при беременности. Данные литературы демонстрируют усиление костного обмена при беременности, которое в ряде случаев может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани.

■ **Ключевые слова:** беременность, костный обмен; фосфорно-кальциевый обмен; минеральная плотность костной ткани; остеопения; остеопороз.

На протяжении жизни женщины отмечаются изменения в скорости и направленности обмена костной ткани. Если в детском и подростковом возрасте преобладают процессы остеосинтеза, то репродуктивный период в жизни женщины характеризуется равновесием между интенсивностью синтеза и резорбции костной ткани. Физиологическая беременность сопровождается изменением многих метаболических процессов в организме женщины, в том числе и костном обмене. Существуют разные мнения о результатах влияния беременности на состояние костной ткани. В том числе встречаются даже такие понятия, как остеопения и остеопороз беременных [1, 10, 26]. Однако на основании анализа литературных данных не складывается впечатление о столь значительном и катастрофичном влиянии беременности как таковой на состояние костной ткани. Анализ этих данных и посвящена настоящая работа. Обзор литературы составлен с использованием литературных источников за десятилетний период. Такое расширение поиска, с использованием доступных поисковых систем Internet связано с тем, что за последние два года было найдено не более 3 публикаций по этой теме. При составлении обзора поиск литературы осуществлялся в поисковой системе PubMed. За последние два года опубликована только одна статья по данной теме, в связи с этим мы расширили поиск литературы за счет публикаций последних 10 лет.

Костная ткань относится к соединительным тканям и состоит из клеток и способного кальцифицироваться внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс состоит из органического и неорганического компонентов. Органическая часть представлена белками коллагеном I типа, остеокальцином, остеоонектином и остеопоном. На долю коллагена приходится 95%. Неорганическая часть представлена кальцием, фосфором, магнием и гидроксиапатитом [1, 4, 6]. Первичная структура всех фибриллярных коллагеновых белков характеризуется повторяющейся аминокислотной последовательностью вида (Gly-X-Y), в которой X-позицию часто занимает пролин, Y-позицию в большинстве случаев занимают гидроксипролин или гидроксизин, а глицин является каждой третьей аминокислотой. Синтезированные аминокислотные цепи подвергаются различным преобразованиям в эндоплазматическом ретикулуме — процессингу. В результате формируется молекула белка, состоящая из трех длинных левозакрученных спиралей, сплетенных в виде длинного каната. Спираль в составе тройного каната называется мономер, или α-цепь. На этом этапе процессинга молекула имеет N-терминальный и C-терминальный глобулярные домены, которые обеспечива-

ют ее растворимость. После секреции молекулы из клетки эти домены отщепляются и образуются линейные нерастворимые молекулы. Конечным этапом процессинга фибриллярных коллагенов является формирование фибриллы. Образование коллагеновых фибрилл является процессом самосборки, однако структуры, формирующиеся в процессе самосборки, фиксируются путем образования межмолекулярных ковалентных сшивок за счет взаимодействия остатков лизина или гидроксизина. Коллагеновые волокна имеют высокую механическую прочность, разветвленные и переплетающиеся волокна образуют трехмерную сетку, заполненную другими веществами межклеточного матрикса, которая и придает прочность тканям [5].

Клеточный состав костной ткани представлен остеокластами, остеобластами и остеоцитами. Остеокласты с большой скоростью разрушают кость, перемещаясь на новое место. После чего их место замещается остеобластами. Остеокласты синтезируют белковую часть костного матрикса, которая затем минерализуется, а замурованные во вновь образованной кости остеобласты превращаются в остеоциты. Остеокласты при помощи протонной помпы создают вокруг клетки кислую среду, которая разрушает неорганическую часть костного матрикса. Органическая часть разрушается кислой фосфатазой, протеазами, и другими лизосомальными ферментами, транспортируемыми к зоне контакта с костью лизосомами. Остеобласты секретируют белковые компоненты костного матрикса (в первую очередь коллаген I типа) и способствующие формированию минерального компонента костного матрикса ферменты (щелочная фосфатаза, коллагеназа). Остеоциты располагаются в лакунах, а их отростки в канальцах, по которым циркулирует внеклеточная жидкость. Через внеклеточную жидкость осуществляются обменные процессы кости [3].

Костная ткань является своеобразным депо кальция, который является одним из ключевых микроэлементов, участвующих в процессах ремоделирования костной ткани. От содержания солей кальция в белковом матриксе костей зависит прочность и структура скелета. У взрослого человека в костной ткани содержится 99 % кальция (более 1000 г), который выполняет как структурную, так и функцию депо. И 1 % приходится на клетки и внеклеточную жидкость. Стабильная концентрация кальция во внеклеточной жидкости важна для нормального функционирования всех систем организма, ее поддержание обеспечивает проведение возбуждения в нейронах, сокращения миофиламентов, также кальций является Ко-фактором компонентов свертывающей системы крови и

многих других ферментативных систем [1, 3, 4]. Кальций выступает в качестве внутриклеточного вторичного мессенджера. В этом качестве он участвует в передаче информации внутри клетки при воздействии на нее гормональных факторов, при его участии осуществляется сопряжение химического стимула с секрецией при высвобождении нейромедиаторов под действием нервного импульса в синапсах или нервно-мышечных соединениях для сопряжения нервного возбуждения с мышечным сокращением [1]. При беременности потребность в кальции увеличивается. Связано это с потребностями плода — растущему плоду кальций нужен в избыточном количестве как для формирования и роста костной ткани, так и для формирования нервной системы, сердца и мышц. Ко времени рождения плод должен аккумулировать 30 000–25 000 мг кальция, при этом около 80 % накопления кальция скелетом плода происходит быстро в третьем триместре беременности. Ежедневно в третьем триместре плод аккумулирует 250–300 мг кальция, что составляет 20–50 % кальция, всасывающегося в верхних отделах желудочно-кишечного тракта небеременных [6, 20].

Для поддержания нормального уровня кальция сыворотки крови необходимо достаточное поступление кальция с пищей. Ежедневная потребность в пищевом кальции для женщин репродуктивного возраста составляет 1000 мг/д, а для женщин моложе 18 лет — 1300 мг/день, независимо от того, беременны они или нет (Food and Nutrition Board of the of Medicine, 1997) [27]. На поступление кальция в организм влияет его содержание в продуктах питания. Присутствие в пище веществ, связывающих кальций, в первую очередь фосфатов и жирных кислот, оказывают существенное влияние на абсорбцию кальция, существенно уменьшая ее. В кишечнике абсорбируется от 30 до 70 % кальция, поступившего с пищей. При диете с низким содержанием кальция процент абсорбции возрастает, при большом содержании в пище кальция его абсорбция снижается [1]. Всасывание кальция происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. Всасывание кальция в кишечнике обеспечивается двумя механизмами: активным и пассивным транспортом. Предполагается, что в таких отделах кишечника, как подвздошная кишка, где концентрация кальция высока, преобладают процессы пассивного транспорта. В двенадцатиперстной и тощей кишке, где концентрация кальция меньше, доминируют процессы активного транспорта. В клетках слизистой оболочки под влиянием кальцитриола образуется белок кальбиндин, осуществляющий активный перенос кальция [1]. Во время беремен-

ности процесс абсорбции кальция происходит более интенсивно. По данным литературы, при беременности отмечается ее двукратное увеличение [13, 14, 15, 19, 20, 21, 23, 25, 26]. Усиление абсорбции кальция сохраняется на протяжении всей беременности и снижается после родоразрешения. Так, абсорбция кальция во время беременности, по данным K. O. O'Brien, M. S. Nathanson, J. Mancini и F. R. Witter [14] составляет $15,30 \pm 5,53$ ммоль/сутки, а через 3–4 недели после родов у нелактирующих женщин $8,09 \pm 5,18$ ммоль/сутки. Увеличение кишечной абсорбции кальция связывают прежде всего с двукратным увеличением содержания кальцитриола и увеличением экспрессии в кишечнике витамин-D зависимого кальций — связывающего протеина кальбидина. Также в исследованиях на животных было показано, что и другие гормоны, в том числе пролактин и плацентарный лактоген, могут способствовать увеличению абсорбции кальция в кишечнике [19, 20].

Экскреция кальция осуществляется главным образом почками, хотя небольшое количество кальция выделяется в составе секретов печени и поджелудочной железы. В обычных условиях почки в течение суток выводят 100–400 мг кальция, что приравнивается к количеству кальция, абсорбированному в кишечнике. При возникновении гипокальциемии происходит увеличение синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который обеспечивает усиление канальцевой реабсорбции и снижение выделения кальция с мочой. Одновременно под влиянием ПТГ повышается экскреция фосфора почками, что приводит к снижению концентрации фосфора в сыворотке и внеклеточной жидкости и последующему увеличению кальция в сыворотке крови. Это позволяет обеспечить стабильный уровень кальция в плазме, но лишь на определенный промежуток времени. В дальнейшем при сохранении высокой концентрации ПТГ происходит усиление резорбции костной ткани, что обеспечивает стабильный уровень кальция сыворотки крови в течение длительного времени.

Увеличение во время беременности скорости клубочковой фильтрации, связанное с физиологическим увеличением объема циркулирующей крови, приводит к повышению экскреции кальция с мочой. Данные изменения находят отражение при лабораторной оценке обмена кальция. Так Cross N. A., Hillman L. S. и Allen S. H. [17] рассматривают беременность как состояние физиологической абсорбтивной гиперкальциурии. По их данным в I триместре экскреция кальция с мочой составляет $8,2 \pm 0,5$ ммоль/сут, во II триместре $8,7 \pm 0,6$ ммоль/сут, в III — $9,3 \pm 0,6$ ммоль/

сут. По результатам исследований, проведенных Э. А. Щербавской и Б. И. Гельцер [8, 9], в динамике неосложненной беременности также отмечалось нарастание экскреции кальция и фосфора с мочой. В первом триместре она составила 0,11 ммоль на 1 ммоль креатинина, во втором триместре 0,12 ммоль на 1 ммоль креатинина, в третьем триместре 0,20 ммоль на 1 ммоль креатинина. Другие авторы описывают более сложные изменения уровня экскреции кальция и фосфора с мочой. По данным С. Л. Воскресенского, А. Ч. Федоркова и В. Н. Мирон [2] уровень кальция в моче при сроке беременности 7–11 нед. — $5,7 \pm 0,8$ ммоль/л, в 19–21 нед. — $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л, 28–31 нед. — $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, 34–36 нед. — $4,3 \pm 0,6$ ммоль/л, за 2 дня до родов — $5,6 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень фосфора в моче составил в 7–11 нед. — $8,0 \pm 0,9$ ммоль/л, 19–21 нед. — $6,0 \pm 1,4$ ммоль/л, 28–31 нед. — $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л, 34–36 нед. — $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л, за 2 дня до родов — $13,2 \pm 0,5$ ммоль/л. То есть снижение их экскреции к концу второго триместра беременности с последующим нарастанием перед родами. Таким образом, на основании данных литературы четких закономерностей в изменении экскреции кальция с мочой при беременности выявлено не было, хотя складывается впечатление о некотором ее увеличении в третьем триместре беременности.

Большое число исследований посвящено изучению уровня общего кальция в сыворотке крови. Полученные в результате этих исследований данные не столь однозначны. Еще в 30-х годах XX века сформулирована концепция снижения содержания кальция на протяжении беременности с небольшим его повышением в последние 1–2 месяца. При этом отмечалось, что средняя концентрация общего кальция в сыворотке крови составляет в I триместре $2,2 \pm 0,03$ ммоль/л, во II — $2,1 \pm 0,03$ ммоль/л, в III — $2,2 \pm 0,03$ ммоль/л [7]. Другие авторы указывают на прогрессирующее снижение общего кальция по триместрам ($2,29 \pm 0,16$ ммоль/л, $2,26 \pm 0,13$ ммоль/л и $2,16 \pm 0,12$ ммоль/л в I, II и III триместрах соответственно) [28]. Эти изменения связывают с развившимся вследствие гемодилюции снижением уровня альбумина крови. Но, однако, все авторы отмечают, что даже в случае выявления отклонений уровня кальция сыворотки крови на протяжении беременности значения его сохранялись в нормальных пределах.

В отношении динамики ионизированного кальция при беременности данные литературы отражают информацию о колебаниях его концентрации с увеличением сроков гестации, но также в пределах нормальных значений. Ряд авторов на основании проведенных исследований ука-

зывают, что статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция сыворотки крови при нормально протекающей беременности между триместрами не обнаружено [6, 7, 13, 15, 17, 19, 20]. Изменения не обнаружены даже в тех случаях, когда беременные предъявляют жалобы на клинические симптомы кальциевой недостаточности [6, 8, 9].

Как уже было отмечено, обмен кальция тесным образом связан с фосфором. Примерно 80% фосфора связано с кальцием в виде солей и образуют неорганическую основу костей. Фосфор и кальций образуют плохо растворимые соединения, поэтому их общая концентрация не превышает определенного уровня, и повышение одного из них, как правило, сопровождается снижением другого [1]. При низких концентрациях фосфора увеличивается деминерализация костей, возрастает активация почками витамина D, который облегчает абсорбцию фосфора в желудочно-кишечном тракте. Гиперфосфатемия, в свою очередь, сопровождается снижением концентрации кальция, что приводит к стимуляции выброса паратиреоидного гормона, снижению канальцевой реабсорбции фосфата и увеличению его экскреции почками. По данным литературы, значительных отклонений содержания фосфора в сыворотке крови при беременности не обнаружено [13, 14, 19, 20, 21, 23, 25, 26].

Процесс регуляции обмена кальция обеспечивается рядом гормонов, которые претерпевают некоторые изменения при беременности. Как указано выше, ведущую роль в гормональной регуляции фосфорно-кальциевого и костного обмена играют ПТГ и активный метаболит витамина D кальцитриол.

Данные в отношении изменения ПТГ во время беременности достаточно противоречивы: от уменьшения его уровня у беременных на 10–30% по сравнению с небеременными до значительного его повышения [20]. Существует теория физиологического гиперпаратиреоидизма при беременности, основанная на отмеченном повышении концентрации ПТГ в ответ на снижение содержания кальция. При этом отмечается, что до 20–21-й недели беременности содержание паратиреоидного гормона снижается до $1,5 \pm 0,5$ пмоль/л в первом триместре и $0,9 \pm 0,4$ пмоль/л во втором триместре, с последующим повышением до $1,4 \pm 0,5$ пмоль/л после 20-й недели беременности [7]. Другие авторы указывают, что уровень паратиреоидного гормона на протяжении трех триместров беременности остается на нижней границе [22] либо повышается до середины нормальных его значений к доношенному сроку беременности [19]. Современные лабораторные методы, определяю-

щие зрелый ПТГ, а не его С-концевой фрагмент, позволили установить снижение уровня ПТГ на протяжении беременности. Ряд последних исследований (Kovac S. S. и соавторы. [19, 21]) отвергают теорию физиологического гиперпаратиреоидизма при беременности. Неоднозначность изменений паратиреоидного гормона во время беременности позволяет авторам на основании последних исследований предположить, что регуляция кальциевого и костного метаболизма при беременности и лактации не столь жестко связана с классической осью кальций-паратгормон-витамин D, а заметно подвержены влиянию других эндокринных механизмов.

Другим не менее важным агентом, регулирующим кальциевый и фосфорный обмен, является активный метаболит витамина D — кальцитриол. Витамин D поступает в организм с пищей, а также образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетового излучения. Для всасывания витамина D в кишечнике необходима дезоксихолевая кислота, содержащаяся в желчи, и нарушение функции печени отрицательно сказывается на его всасывании. Витамин D является прогормоном, из которого в печени и почках образуются активные метаболиты. Сначала под влиянием 25-гидроксилазы печени, активность которой возрастает при повышении уровня кальция и фосфора в крови, образуется кальцифедиол. А затем 1-альфа-гидроксилаза почек уже превращает его в кальцитриол. Гидроксилирование кальцифедиола в почках могут усиливать ПТГ, эстрогены, пролактин, гормон роста, гипокальциемия и гипопосфатемия. Выделяют следующие основные эффекты кальцитриола. В кишечнике кальцитриол стимулирует образование кальцийсвязывающего белка кальбиндина, при участии которого облегчается абсорбция кальция, а также кальцитриол усиливает всасывание в кишечнике фосфора. За счет создания оптимальной концентрации кальция в плазме крови кальцитриол усиливает минерализацию костной ткани. Уменьшение почечной экскреции кальция за счет увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах. Кальцитриол способствует мобилизации кальция из костей. А при повышенном его содержании начинается избыточное ремоделирование костной ткани. Он оказывает прямое и не прямое действие на клетки кости. Рецепторы к кальцитриолу есть на остеобластах. Кальцитриол вызывает уменьшение синтеза коллагена, но усиливает образование остеокальцина, остеопонтинина. Также он усиливает и образование цитокинов и факторов роста, ускоряющих остеорезорбцию кости за счет стимуляции остеокластов. Повышение скорости метаболических процессов облегчает обмен запа-

сов кальция и фосфора костей с их внеклеточным пулом [1].

Содержание кальцифедиола коррелирует с содержанием витамина D в диете. Синтез активного метаболита витамина D кальцитриола нарастает с самых ранних сроков беременности, удваиваясь по сравнению с нормой для небеременных, и снижается после родов при отсутствии лактации [14, 21]. Так, содержание кальцифедиола в сыворотке крови при беременности и через 3–4 недели после родов у нелактировавших женщин при достаточном поступлении витамина D с пищей, по данным O' Brien K. O., Nathanson M. S., Mancini J., Witter F. R. [14] составило $50,5 \pm 4,6$ ммоль/л и $52,7 \pm 10,9$ ммоль/л соответственно. Содержание кальцитриола в сыворотке крови, при сравнении его во время беременности и через 3–4 недели после родов у нелактировавших женщин составило $232,3 \pm 20,1$ ммоль/л и $93,2 \pm 7,7$ ммоль/л соответственно. По данным литературы, нет единого мнения о причинах данных изменений. Обусловлены ли эти процессы увеличением продукции кальцитриола в почечных канальцах или же ведущую роль играет сформировавшаяся функция плаценты, до конца не ясно. При беременности плацента синтезирует плацентарные гормоны, такие как плацентарные эстрогены, соматотропный гормон, кальцитонин. Также в плаценте синтезируется и активный метаболит витамина D. Синтезирует плацента и биологически активные вещества, такие как инсулиноподобный фактор роста I типа. Эти гормональные факторы могут влиять на абсорбцию и экскрецию минералов, синтез кальцитриола и влиять на направленность и скорость костного обмена [13, 18, 19, 20, 23].

К факторам, регулирующим кальциевый обмен, относится и протеин, связанный с паратиреоидным гормоном (**ПрПТГ**), который гомологичен с ПТГ по 13 аминокислотам. В связи с этим ПТГ и ПрПТГ одинаково действуют на рецепторы клеточных мембран, вызывая сходные эффекты. Его источником наряду с паратиреоидными железами беременной являются паратиреоидные железы плода и плацента, амнион и децидуальная ткань. Кроме того, пролактин стимулирует синтез этого белка в молочных железах. В настоящее время ПрПТГ считается первым кандидатом на роль главного регулятора кальциевого и костного обменов во время беременности и лактации. В работах начала 90-х годов не отражены сведения о значимых изменениях его концентрации во время беременности [7], в то время как с середины 90-х годов появляются данные о стойком повышении его концентрации со второго триместра беременности [13, 19, 20, 21, 23]. Так как ПрПТГ может продуцироваться многими тканями, как материнского организма, так и плода, то до конца не ясно, с чем связано выяв-

ленное нарастание его уровня при беременности. С увеличением уровня этого протеина связывают нарастание концентрации кальцитриола и снижение уровня паратиреоидного гормона при беременности [7, 13, 15, 19, 20, 21, 23].

Другим важным фактором регуляции кальциевого и костного обменов является кальцитонин, который снижает содержание кальция во внеклеточной жидкости за счет торможения резорбции костной ткани. Он синтезируется не только С-клетками щитовидной и околощитовидной желез, но и плацентой, а также молочными железами. Продукция кальцитонина при беременности усиливается, достигая максимума к середине беременности, предположительно за счет его синтеза плацентой и молочными железами [7, 20]. Надо отметить, что ряд исследователей не отмечают изменения в содержании кальцитонина во время беременности, но, скорее всего, это связано с тем, что сравнение проводилось лишь с его послеродовой концентрацией, а не с физиологической нормой [20]. Отдельного обсуждения заслуживает роль кальцитонина в защите костной ткани при беременности. Повышение уровня кальцитонина при беременности, возможно, способствует защите костной ткани материнского организма от усиления процессов резорбции и способствует сохранению стабильной минеральной плотности костной ткани (**МПК**) [1, 7].

Изменение скорости ремоделирования костной ткани является одним из путей сохранения стабильного уровня кальция в плазме. Обычно этот механизм включается в работу при недостаточном поступлении кальция с продуктами питания. Таким образом, организм «защищает» себя от гипокальциемии, увеличивая его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, уменьшая почечную экскрецию и повышая скорость деминерализации костной ткани. В то же время высокие концентрации кальция во внеклеточном пространстве приводят к снижению его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, увеличению экскреции почками и усилению минерализации костей. При беременности изменяется скорость и направленность костного обмена. В первом триместре беременности процессы резорбции костной ткани преобладают над остеосинтезом. Начиная со второго триместра беременности эти процессы уравниваются, и даже есть данные о преобладании остеосинтеза. Важную роль в уменьшении интенсивности остеорезорбции и усилении остеообразования, вероятно, играют половые стероиды, вырабатываемым материнским организмом и плацентой [7, 16].

Для определения интенсивности изменений костной ткани при беременности используется

определение биохимических маркеров костного обмена. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркерам костного формирования относятся: остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа, общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент.

Остеокальцин (ОК) — кальцийсвязывающий неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами. ОК имеет высокое сродство к гидроксипатитам и за счет этого формирует в кости комплексы с его микрокристаллами. От 70 до 90% ОК включается в костный матрикс. Часть вновь синтезированного ОК диффундирует в кровь, где он предположительно участвует в реализации эффектов кальцитриола на костную ткань. Имеется хорошая корреляция между уровнем ОК в крови и данными инвазивных методов оценки состояния процесса формирования костной ткани. Концентрация ОК в сыворотке крови повышается в большинстве случаев, сопровождающихся минерализацией кости, хотя концентрация его меняется не всегда параллельно изменениям костной щелочной фосфатазы (КЩФ). В литературе описано понижение уровня остеокальцина в крови при беременности, на основании чего делаются выводы о сниженной активности остеобластов. Так, в первом триместре беременности, по данным Э. А. Щербавской и Б. И. Гельцер 2003 г. [8], уровень остеокальцина в сыворотке крови составил $13,76 \pm 1,0$ нг/мл, во втором $8,14 \pm 0,7$ нг/мл и в третьем $19,21$ нг/мл. Это свидетельствует о некотором замедлении процесса остеообразования во втором триместре беременности и последующем его усилении в третьем триместре.

Карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа при помощи специфических пептидаз отделяются от большой молекулы проколлагена после ее выброса из клетки остеобласта. Очищенная молекула коллагена I типа включается в построение фибрилл костного матрикса, а карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа выбрасываются в экстрацеллюлярную жидкость. По их количеству, поступающему в кровь, представляется возможным судить о способности остеобластов синтезировать коллаген I типа. N-терминальные пропептиды демонстрируют на протяжении беременности как увеличение, так и снижение их концентрации. Их концентрация снижается с первого триместра ко второму с последующим возрастанием между вторым и третьим триместром беременности [12].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) присутствует во всех органах и тканях и представлена несколькими изоферментами. В сыворотке крови основное количество ЩФ представлено костным или печеночным изоферментом, остальные встречаются в минимальных количествах. В кости ЩФ секретируется остеобластами. Предполагают, что она участвует в созревании матрикса и его минерализации. Синтез КЩФ возрастает в процессе дифференциации остеобластов при ускоренном формировании кости. Специфичность КЩФ, длительное время полужизни в крови, отсутствие метаболизма в печени, выведения почками приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов. При беременности увеличивается уровень ЩФ. В первом триместре ее уровень составляет $76,8 \pm 2,46$ ед/л, во втором $89,9 \pm 2,51$ ед/л, в третьем триместре $102,1 \pm 2,6$ ед/л [8]. В отношении КЩФ описано ее повышение в третьем триместре беременности по сравнению с первым и вторым триместрами. Это также свидетельствует в пользу усиления остеосинтеза в третьем триместре беременности [12].

Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь, а в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся: пиридинолин и дезоксипиридинолин, гидроксипролин, N- и C-телопептиды молекулы коллагена I типа, кальций в моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза, характеризующая активность остеокластов.

К биохимическим маркерам остеорезорбции относятся N- и C-телопептиды молекулы коллагена I типа (β -СКТК), которые образуются в тканях, содержащих коллаген I типа, и их содержание в сыворотке тесно коррелирует со скоростью резорбции костной ткани. При изучении изменений при беременности содержания β -СКТК Kraur M., Godber I. M., Lawson N., Baker P. N., Pearson D. и Hosking D. J. [15] отмечают снижение показателей этих маркеров в 12 недель беременности. Однако авторы полагают, что это скорее обусловлено связанной с беременностью гемодилюцией, чем с замедлением костного обмена. В последующем при сроке 36 недель отмечено значительное возрастание этих показателей. По данным отечественных авторов, также отмечено повышение уровня β -СКТК в сыворотке крови с увеличением срока беременности ($0,31 \pm 0,02$ нг/мл в I триместре, $0,44 \pm 0,03$ нг/мл во II триместре, $0,60 \pm 0,03$ нг/мл в III триместре). На основании чего делается вывод о прогрессирующем усилении костной резорбции при беременности [8].

Гидроксипролин образуется в результате гидроксилирования пролина в процессе модифика-

ции проколлагеновых цепей. От 85 до 90% гидроксипролина, освобождающегося из костной ткани в результате разрушения коллагена, метаболизируется печенью. И только 10–15% гидроксипролина появляется в моче. При этом до 10% гидроксипролина, появившегося в моче, составляет гидроксипролин, образующийся не в результате резорбции, а в результате деградации вновь синтезированных проколлагеновых пептидов или новых коллагеновых молекул, не использованных при построении костного матрикса. Таким образом, появляющийся в моче гидроксипролин характеризует как работу остеокластов, так и остеобластов. Хотя доля гидроксипролина, образуемого в результате резорбции, и преобладает. Уровень гидроксипролина в моче ($M \pm m$, M_e , $\mu\text{моль/л}$) в 7–11 нед — $61,6 \pm 18,9$, $38,1$; в 19–21 нед — $48,3 \pm 10,4$, $39,5$; в 28–31 нед — $38,8 \pm 4,5$, $42,4$; в 34–36 нед — $148,6 \pm 46,9$, $134,3$; за 2 дня до родов — $211, \pm 27$, 187 . То есть в первом триместре концентрация гидроксипролина сопоставима с концентрацией у небеременных женщин, во втором триместре снижается и затем вновь возрастает в третьем триместре, достигая максимума перед родами [2]. Таким образом, на основании анализа биохимических маркеров костного обмена складывается впечатление об усилении при беременности как остеорезорбции, так и остеобластогенеза. Но остеосинтез, очевидно, усиливается с некоторым запозданием.

В настоящее время в клинической практике широко применяют количественное определение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. При этом методе исследования узкий пучок рентгеновских лучей направляется на измеряемый участок кости, а детекторная система регистрирует интенсивность пропущенного через кость пучка. Измерение МПК производят в поясничном отделе позвоночника L1-L4, проксимальном отделе бедренной кости и дистальных отделах костей предплечья. В современной клинической практике МПК пациента сравнивается с референсной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры наиболее приемлемым способом оценки минеральной плотности костной ткани является оценка с использованием Т- и Z-критериев. Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

При значении Т-критерия в пределах от +2,5 до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы считается, что МПК в пределах нор-

мы. Диагноз остеопении ставится, если значение Т-критерия находится в пределах от -1 до -2,5 стандартных отклонений. При остеопорозе показатели Т-критерия -2,5 стандартных отклонения и ниже. Однако, так как двухфотонная рентгеновская денситометрия является рентгеновским методом исследования, ее применение при беременности нежелательно. В большинстве исследований проводилась оценка МПК только после родов, и лишь в нескольких работах проводилось сравнение МПК до наступления беременности и после родоразрешения. По результатам исследований Fiore C. E., Pennisi P., DiStefano A. и Riccobene S. [24], в которых определение МПК проводилось до наступления беременности и после родоразрешения, отмечалось снижение костной массы в 33% случаев. При этом в поясничном отделе позвоночника снижение МПК составило 9,2%, а в проксимальном отделе бедренной кости снижение составило 7,8%. По результатам работ Black A. J., Topping J., Durham B., Farquharson R. G. и Fraser W. D. [10] при проведении двухфотонной рентгеновской денситометрии до зачатия и после родоразрешения было выявлено снижение МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,5%, а в работе Naylor K. E., Iqbal P., Fledelius C., Fraser R. B. и Eastell R. [29] — на 4,5%. А по данным Ritchie L. D., Fung E. B. и Halloran B. P. [11] не было выявлено снижения МПК в поясничном отделе позвоночника при ее сравнении до наступления беременности и после родов.

В связи с тем, что выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при беременности ограничено, большой интерес представляет использование костных ультразвуковых приборов. Эти приборы предназначены для измерения в костях периферического скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, передняя поверхность большеберцовой кости и пяточная кость). Возможность применения этих приборов для диагностики снижения МПК широко обсуждается, так как чувствительность и специфичность костной ультразвуковой денситометрии значительно ниже, чем рентгеновской абсорбциометрии. То же касается точности и воспроизводимости этого метода. По результатам ультразвукового остеоденситометрического исследования плотности большеберцовой кости Э. А. Щербавская и Б. И. Гельцер [8] выявили снижение МПК в первом триместре беременности у 10% женщин, во втором триместре у 16,7% и в третьем у 26,1%. В последней группе у 4,4% беременных было выявлено снижение МПК до степени остеопороза. В другом исследовании при значительных потерях МПК по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, выполненной до беременности и после родов, в поясничном

отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (9,2% и 7,8% соответственно), костная ультрасонометрия пяточной кости не выявила изменений МПК. Значительное снижение МПК (14,5%) было выявлено только после родов. На основании чего делается вывод о резком снижении МПК после 36 недель беременности [24].

Таким образом, на основании анализа биохимических маркеров костного обмена складывается впечатление об ускорении костного метаболизма. При беременности, возможно, у ряда женщин компенсаторное усиление остеобластического ответа на усиление остеорезорбции в первом триместре может запаздывать. Однако нет полного впечатления, что изменение скорости костного обмена всегда приводит к регистрации снижения МПК в послеродовом периоде.

Данные литературы свидетельствуют о наличии тенденции увеличения интенсивности фосфорно-кальциевого и костного обменов при беременности. Отсутствие во время беременности стабильности уровня гормональных факторов (ПТГ, кальцитонин, кальцитриол), регулирующих фосфорно-кальциевый и костный обмен, связано как с растущими потребностями плода [9, 18], так и с увеличением объема циркулирующей крови, увеличением скорости клубочковой фильтрации и связанным с этим изменением белкового состава крови. На основании имеющихся данных складывается представление об активации во время беременности кишечной абсорбции и увеличении концентрации регулирующего ее кальцитриола. Складывается впечатление, что данный механизм покрывает потребности растущего плода, не включая процессы резорбции костной ткани матери, при условии адекватного поступления кальция с пищей. При недостаточности поступления кальция с пищей активируется резорбция костной ткани, что позволяет поддерживать уровень внеклеточного кальция на стабильном уровне. Очевидно, именно у таких пациенток и регистрируется наличие остеопении в послеродовом периоде. Об этом же свидетельствуют и данные анализа биохимических маркеров костного обмена при беременности.

Послеродовый период и связанное с ним становление лактации характеризуются еще большей потребностью в кальции. Возможно, именно в период лактации костная ткань матери подвергается наиболее агрессивному влиянию факторов, усиливающих ее резорбцию как с целью поддержания кальциевого гомеостаза в материнском организме, так и обеспечения содержания кальция в молоке. При отсутствии достаточного его поступления извне усиливается резорбция костной ткани. В этот период заканчивается защитное действие на костную ткань матери плацентарных эстрогенов, гормо-

на роста, кальцитонина, кальцитриола и факторов роста. И в то же время развиваются гиперпролактинемия и относительная гипострогенемия, связанная с ановуляцией. При лактации выделяется от 19 до 35 мг кальция в децилитре молока. При недостаточном поступлении кальция с пищевыми продуктами, по данным разных авторов, за 6 месяцев лактации отмечается потеря костной массы на 3–9% [1, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 23]. Таким образом, регистрируемые при лактации изменения МПК совсем не обязательно связаны с предшествующим периодом гестации. Остеопения, регистрируемая при окончании лактации, может являться результатом дефицита поступления кальция при высоких его потерях с молоком.

На основании анализа имеющейся литературы не складывается полного представления, как значимо физиологическая беременность изменяет костную массу скелета материнского организма, насколько эти явления обратимы и являются ли они фактором развития остеопороза в последующем. Выявление факторов риска развития остеопороза у женщин репродуктивного возраста позволит предотвратить переломы в раннем постменопаузальном периоде.

Литература

1. Абрамченко В. В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — 240 с.
2. Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч., МIRON В. Н. Содержание кальция и фосфора в моче во время неосложненной беременности // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2007. — спецвып. — С. 15–16.
3. Долгов В. В., Ермакова И. П. Основные компоненты костной ткани // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 2. — С. 29–39.
4. Ермакова И. П. Лабораторная диагностика обмена минеральных веществ // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 2. — С. 41–48.
5. Современные представления о синдроме Элерса-Данлоса / Курникова М. А. [и др.] // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 10. — С. 10–17.
6. Соколова М. Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. — 2004. — № 6 (5). — С. 268–270.
7. Танаков А. И., Айламазян Э. К. Обмен кальция во время беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 4. — С. 31–37.
8. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 4. — С. 14–17.
9. Щербавская Э. А., Кочеткова Е. А., Гельцер Б. И. Кальций-D₃ Никомед в профилактике остеопенических осложнений у беременных с гестозами // Гинекология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 12–15.

10. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy / Black A. J. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 557–563.
11. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses / Ritchie L. D. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 67. — P. 693–701.
12. Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: a longitudinal study / Hellmeyer L. [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2006. — Vol. 114, N9. — P. 506–510.
13. Calcitropic gene expression suggests a role for the intraplacental yolk sac in maternal-fetal calcium exchange / Kovac C. S. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E721–E732.
14. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in early postpartum period / O'Brien K. O. [et al.] // *American J. Clin. Nutrition.* — 2003. — Vol. 78, N6. — P. 1188S–1193S.
15. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy / Kraur M. [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry.* — 2003. — Vol. 40. — P. 508–513.
16. *Compston J. E.* Sex steroids and bone // *Physiological reviews.* — 2001. — Vol. 81, N1. — P. 419–447.
17. *Cross N. A., Hillman L. S., Allen S. H.* Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 61, N3. — P. 514–523.
18. Effects of pregnancy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patient with juvenile idiopathic osteoporosis / Black A. J. [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18, N1. — P. 167–171.
19. *Kovac C. S.* Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* — 2001. — Vol. 86, N6. — P. 2344–2348.
20. *Kovac C. S., Fuleihan G.* Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 35. — P. 21–51.
21. *Kovac C. S., Kronenberg H. M.* Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation // *Endocr. Rev.* — 1997. — Vol. 18, N6. — P. 832–872.
22. Osteoporosis in pregnancy and lactation / Sferazza S. [et al.] // *Acta Medica Mediterranea.* — 2005. — Vol. 21. — P. 115–119.
23. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor / Kovac C. S. [et al.] // *PNAS.* — 1996. — Vol. 93. — P. 15233–15238.
24. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women / Fiore C. E. [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35, N5. — P. 313–318.
25. *Prentice A.* Maternal calcium metabolism and bone mineral status // *Am. J. Clin. Nutrition.* — 2000. — Vol. 71, No. 5. — P. 1312S–1316S.
26. *Prentice A.* Micronutrients and the bone mineral contents of the mother, fetus and newborn // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133. — P. 1693S–1699S.
27. *Ritchie L. D., King J. C.* Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? // *American J. Clin. Nutrition.* — 2000. — Vol. 71, N5. — P. 1371–1374.
28. *Singh H. J., Mohammad N. H., Nila A.* Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in Malay women // *J. Maternal Fetal Medicine.* — 1999. — Vol. 8. — P. 95–100.
29. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover / Naylor K. E. [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 129–137.

BONE TURNOVER PECULIARITIES IN PREGNANCY AND LACTATION

Sudakov D. S., Zazerskaya I. E.

■ **Summary:** Pregnancy is associated with intensive bone turnover and phosphorus-calcium homeostasis in mother organism, result from fetus needs. Article describes contemporary ideas about bone turnover and phosphorus-calcium homeostasis hormonal regulation in pregnancy. Literature data demonstrates increase of bone turnover, which can lead to bone density decreases.

■ **Key words:** pregnancy; bone turnover; phosphorus-calcium metabolism; bone density; osteopenia; osteoporosis.

■ Адреса авторов для переписки

Судаков Дмитрий Сергеевич — аспирант, врач акушер-гинеколог. Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского Медицинского государственного университета имени академика И. П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6–8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., доцент, врач акушер-гинеколог. Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского Медицинского государственного университета имени академика И. П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6–8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Sudakov Dmitry Sergeevich — post-graduate student Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, doctor, obstetrician and gynecologist. SPb., Lev Tolstoy str., 6/8.

E-mail: feedback@spbmedu.ru

Zazerskaya Irina Evgenievna — professor assistant Department of Obstetrician and Gynecology, St. Petersburg State Medical University, Medicine Doctor, obstetrician and gynecologist. SPb., Lev Tolstoy str., 6/8

E-mail: feedback@spbmedu.ru