

Е. В. Мозговая, М. А. Кучеренко, А. М. Гзгзян, А. Г. Дедуль

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА КАЛЬЦЕМИН НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ ПРИ СИМФИЗИОПАТИЯХ У ЖЕНЩИН В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Расслабление соединительнотканного аппарата таза при беременности является физиологическим процессом и происходит под влиянием прогестерона и релаксина. Однако даже физиологически протекающая беременность сопровождается напряженностью всех видов обмена, в том числе кальций—фосфорного и D-витаминного. Эти изменения возникают уже с I триместра и нарастают по мере приближения родов [1]. Функциональная перестройка эндокринной системы приводит к дисфункции кальций—фосфорного обмена и костного метаболизма при этом физиологическом состоянии. Организм беременной женщины испытывает повышенную потребность в витаминах, в том числе и в витамине D, кальции, что обусловлено их усиленной утилизацией развивающимся плодом. С 34 недели беременности концентрация витамина D в крови беременных значительно ниже, чем у небеременных женщин детородного возраста [2].

Потребность в кальции в период беременности и лактации удовлетворяется путем усиления всасывания Ca^{2+} в кишечнике вследствие увеличения активности 1α -гидроксилазы. В течение I и II триместров беременности содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ возрастает пропорционально уровню концентрации витамина D, связанного с белками, уровень свободного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не меняется. В течение последнего триместра, когда происходит максимальная минерализация костей скелета плода, повышенная потребность в кальции удовлетворяется путем увеличения концентрации свободного $1,25(\text{OH})_2\text{O}_3$, который, в свою очередь, усиливает всасывание Ca^{2+} в кишечнике. Дефицит витамина D снижает усвоение Ca^{2+} на 90% и фосфора на 60% [3]. Кроме того, увеличение образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вызывают соматотропный гормон гипофиза, пролактин, эстрогены, концентрация которых значительно возрастает во время беременности. Этот аспект действия гормонов приобретает особое значение в период беременности и лактации (состояниях, сопровождающихся интенсификацией кальциевого обмена) [4].

Кальцитонин (КТ) также обладает способностью стимулировать 1α -гидроксилазу почек. Доказано повышение уровня КТ у беременных и кормящих женщин, что является защитным механизмом, предохраняющим костную ткань от разрушения, и приводит к гипокальциемии у женщин. Недостаточность КТ, вероятно, играет роль в развитии симфизиопатии и других нарушений обмена Ca^{2+} у беременных. В связи с хорошим трансплацентарным переходом КТ к плоду, уровень КТ у плода также может быть повышен, что является дополнительным фактором, ведущим к развитию кальциевой недостаточности новорожденных [5].

К нарушениям минерального обмена могут привести существенные отклонения в функциональном состоянии почек и печени, являющихся органами обмена витамина D и образования его активных метаболитов (уменьшается выработка 1α -гидроксилазы,

что способствует снижению синтеза кальцитриола, а его дефицит приводит к уменьшению всасывания Ca^{2+} в кишечнике) [6]. Почки чаще других органов вовлекаются в патологический процесс. Основные изменения в почках сводятся к расстройству перфузии крови в их паренхиме, уменьшению скорости клубочковой фильтрации, увеличению проницаемости клубочкового фильтра для белка, нарушению концентрационной и выделительной функций почек, изменению реабсорбции Ca^{2+} и фосфора в почечных канальцах, что приводит к гиперкальциурии и фосфатурии, вследствие чего в организме возникает отрицательный кальциевый баланс [7]. Результатирующими проявлениями этих нарушений может быть симфизиопатия при беременности.

Нарушения минерального обмена во время беременности сказываются на костной ткани и ткани зубов женщины, приводят к развитию симфизиопатии у беременных. По данным литературы, симфизиопатия при беременности и в родах встречается от 1:3400 до 1:30000 случаев. Анализ клинических наблюдений показал, что неспецифические симптомы кальциевой недостаточности в виде парестезии, судорожных подергиваний, сведения мышц, болей в костях, различной степени остеомаляций, изменения походки и др. появляются при беременности за 2–3 месяца до родов в 17% случаев. По данным других авторов, жалобы на боли в лобковой области во время беременности предъявляет 1:512 женщин. В отечественной литературе используется классификация Л. В. Ваниной, согласно которой выделяют физиологическое расхождение костей лонного сочленения при беременности и симфизиопатии разных степеней, вплоть до разрывов лонного и крестцово-подвздошного сочленений. В случаях тяжелых симфизиопатий болевые ощущения не ограничиваются только лобковой областью, а распространяются на нижние конечности и поясничный отдел позвоночника, приводя, порой, к временной инвалидизации беременных. Для уточнения состояния костей лонного сочленения при беременности используется ультразвуковое исследование, которое заменило применявшееся ранее рентгенологическое. Диастаз лонных костей более 10 мм рассматривается как выраженная симфизиопатия и является относительным показанием к оперативному родоразрешению.

Уменьшение содержания Ca^{2+} к моменту родов увеличивает риск слабой родовой деятельности и гипотонических кровотечений в родах [8]. Положение усугубляется, если мать вскармливает ребенка грудью. Известно, что у кормящих матерей в течение первых 6 месяцев после родов снижается содержание минеральных компонентов в позвоночнике по сравнению со 2 сутками после родов [9].

Нарушения минерального обмена во время беременности сказываются не только на костной ткани женщины, но и на развивающемся плоде [9], что приводит к рождению детей с симптомами недостаточной минерализации костной ткани, к которым относят увеличение размеров большого родничка, незаращение малого, расхождение, свыше 0,5 см, одного или нескольких швов черепа, очаги остеомаляции его костей. В отдельных случаях наблюдали рождение детей с признаками рахита: обширными очагами размягчения костей черепа, мягкостью и податливостью костей грудной клетки, нерезко выраженными «четками» [10].

Методы. Препарат кальцецин, фирмы Sigmel, США, содержащий 250 мг кальция (цитратная и карбонатная формы) и 50 МЕ витамина D_3 в 1 таблетке, назначался пациенткам после 20 недель беременности (в III триместре) при выявлении симфизиопатии перорально, начиная с 2 таб. $\times$ 2 раза в день в течение 2-х недель с последующим приемом 1 таб. $\times$ 2 раза в день в течение всей беременности и периода лактации. В III триместре беременности проводилось наблюдение за 50 беременными с симфизиопатией, из которых 30 получали кальцецин и УФО лона, а 20 — только кальцецин.

Объем обследования включал сбор анамнеза, оценку выраженности субъективных жалоб по анкете, акушерский осмотр, клинико-лабораторное обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи); УЗИ лонного сочленения, оценку характера и осложнений родового акта.

Все пациентки осматривались до назначения препарата, через 2 недели от начала его приема, через 1 месяц и после родов. Через 6 месяцев после родов оценивалось наличие признаков рахита у ребенка.

Влияние терапии на процессы костного ремоделирования оценивали по динамике показателей костного метаболизма: маркера костного формирования — остеокальцина, маркера резорбции — β -изомера С-терминального телопептида коллагена I типа (β — СТТК) и уровня витамина D в плазме крови.

Результаты исследования и их обсуждение. Из 50 обследованных беременных с симфизиопатией 13 пациенток (26%) имели возраст до 25 лет (когда отложение матрикса превышает скорость минерализации костей), внешнесредовые предрасполагающие факторы (курение, злоупотребление кофе, дефицит массы тела) — у 16 (32%). Более трети беременных имели маркеры симфизиопатии: о рахите в детстве знали 5 пациенток (10%), повторяющиеся вывихи (преимущественно голеностопных суставов) отмечены у 4-х (8%), а множественный кариес зубов имел место у 9-ти (18%). Однако наиболее значимая причинно-следственная связь отмечена между развитием симфизиопатии при беременности и наличием воспалительных заболеваний мочевыводящей системы, в первую очередь — хронического пиелонефрита (рис. 1).

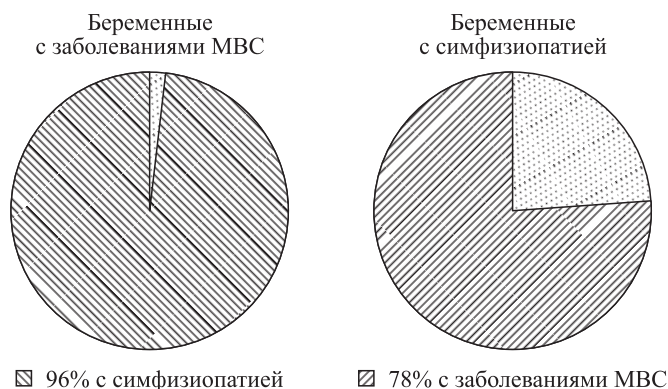


Рис. 1. Частота симфизиопатии у беременных с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей

Болезненность при пальпации лона и наличие субъективных жалоб при отсутствии УЗИ-признаков диастаза лонного сочленения наблюдались у 12 пациенток (24%), что рассматривалось нами как гиповитаминоз D. Диастаз лонных костей 6–10 мм имел место в 23 случаях (46%) — симфизиопатия легкой степени, расхождение 10–20 мм — у 14 (28%) — симфизиопатия тяжелой степени; величина диастаза лонного сочленения не всегда коррелировала с выраженностью болевого синдрома; у 1 пациентки (2%), на фоне рецидивирующего пиелонефрита, ширина диастаза лонных костей составила 26 мм и сопровождалась выраженным болевым синдромом и значительными затруднениями при ходьбе. Полный спектр клинических проявлений симфизиопатии представлен в табл. 1.

Таблица 1

Динамика проявлений симптомов симфизииопатии через 2 недели от начала приема кальция

Симптомы	До лечения (n = 50)		Кальций (n = 20)		Кальций + УФО лона (n = 30)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Парестезии	17	34	—	—	—	—
Судорожные подергивания, сведения икроножных мышц	20	40	3	15	—	—
Боли в области лона	29	58	5	25	1	3,3
Боли в костях таза другой локализации	8	16	—	—	1	3,3
Боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника	33	66	4	20	1	3,3
Боли по ходу длинных трубчатых костей (голеней)	5	10	—	—	—	—
Изменение походки, хромота	4	8	—	—	1	3,3
Болезненность при пальпации лонного сочленения	47	94	9	45	7	23,3
Средняя ширина диастаза костей лонного сочленения при симфизите	12,4±1,7		9,1±1,9		8,0±1,2*	

Состояние процесса костного ремоделирования определяли у пациенток с симфизииопатией в сравнении со здоровыми небеременными женщинами и здоровыми беременными в III триместре беременности, данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели костного метаболизма у беременных с симфизииопатией

Подгруппа	Показатель		
	Остеокальцин крови, нг/мл	β — СТТК крови нг/мл	Витамин D крови, нмоль/мл
Здоровые небеременные (n = 15)	30,15±2,61	1,1±0,16	85,6±9,8
Здоровые беременные (n = 15)	18,77±1,6 ###	0,64±0,11 #	66,3±8,8
Симфизит тяжелой степени (1) (n = 12)	5,63±3,3**	0,36±0,07*	53±8,1*
Симфизит тяжелой степени (2) (n = 11)	6,22±2,9**	0,42±0,15	30,0±9,8**
Симфизит легкой степени (n = 13)	9,62±3,1*	0,52±0,14	57±9,0*
Гиповитаминоз D (n=14)	14,87±2,5	0,65±0,17	23,2±8,0***

Примечание: # $p < 0,05$ и ### $p < 0,001$ по сравнению с небеременными; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми беременными.

Нами отмечено, что к концу физиологической беременности имеет место достоверное снижение в крови уровней остеокальцина и β — СТТК при умеренном снижении уровня витамина D. Очевидно, что даже при физиологической беременности интенсивная минерализация скелета плода за счет усиления трансплацентарного перехода кальция во второй ее половине приводит к гипокальциемии, стимулирующей синтез кальцитонина (КТ). Кроме того, при беременности имеет место повышенная выработка кальцитонина С-клетками щитовидной и паращитовидных желез. Повышение уровня КТ у беременных и кормящих женщин является защитным механизмом, предохраняющим костную ткань от разрушения. КТ — мощный прямой ингибитор активности остеокластов: он уменьшает число ядер в клетках, а затем и общее их количество на

единицу площади кости, значительно снижает подвижность и резорбционную способность остеокластов. Ингибируется синтез остеокальцина — неколлагенового белка, синтезируемого остеобластами, коллагена, увеличивается синтез коллагеназы. Отсутствие же выраженного снижения уровня витамина Д связано с тем, что во время беременности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ также продуцируется и плацентой [9].

Мы отметили различия в характере изменений показателей маркеров костного метаболизма в зависимости от степени тяжести симфизиопатии и преморбидного фона беременной. Так, у беременных с выраженной симфизиопатией на фоне обострения хронического пиелонефрита отмечены максимально низкие уровни остеокальцина и β — СТТК, при умеренном снижении уровня витамина Д, тогда как при тяжелой симфизиопатии у пациенток, не имевших обострения воспалительного процесса в мочевыводящей системе при данной беременности, отмечено более значительное снижение уровня витамина Д в крови.

При диастазе лонных костей 6–10 мм отмечено менее выраженное снижение уровней всех исследованных маркеров костного метаболизма. При наличии характерных жалоб и болевого синдрома, не сопровождавшихся увеличением ширины диастаза лонных костей, правомерен диагноз гиповитаминоза Д, поскольку в данной подгруппе показатели остеосинтеза и костной резорбции не отличались от таковых у здоровых беременных в III триместре, тогда как уровень витамина Д в крови был резко снижен (табл. 2 и рис. 2).

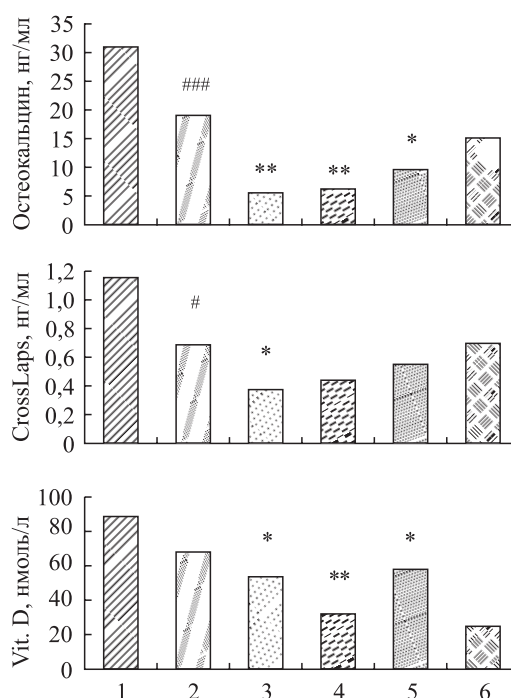


Рис. 2. Показатели костного метаболизма у беременных с симфизиопатией

$p < 0,05$ и ### $p < 0,001$ по сравнению с небеременными; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми беременными

Очевидно, механизм развития симфизиопатии у беременных может носить различный характер. В частности, на фоне резко сниженной реабсорбции кальция при воспалительном процессе в мочевыводящей системе происходит интенсивная деградация остеокальцина в почках [11]. При превалировании в патогенезе дефицита витамина

D происходит снижение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и почти полная утрата способности кишечника к активному транспорту кальция против концентрационного градиента. Таким образом, практически выключается механизм, поставляющий кальций из окружающей среды [12].

Через две недели от начала приема кальцемина большинство пациенток отмечали значительное улучшение самочувствия. Часть жалоб полностью исчезла, частота традиционных болезненных ощущений снизилась более чем в 2 и 3 раза (см. табл. 1). Следует отметить, что в тех случаях, когда сохранялись субъективные симптомы симфизии, все беременные отмечали значительное снижение их интенсивности. Значительно снизилась интенсивность болезненности при пальпации лонного сочленения, хотя данный симптом и сохранялся через две недели от начала приема кальцемина у 45% беременных. Была отмечена тенденция к уменьшению ширины диастаза лонного сочленения.

При лечении симфизии совместно пероральным приемом кальцемина и местным ультрафиолетовым облучением области лона (10 сеансов) отмечено более значимое улучшение состояния беременных. Менее чем у 1/4 пациенток сохранилась болезненная пальпация лонного сочленения, при этом интенсивность боли у них значительно снизилась. Имело место достоверное уменьшение ширины диастаза костей лонного сочленения. Субъективные жалобы полностью исчезли через две недели после начала лечения у всех беременных, кроме одной. У данной пациентки симфизия развилась на фоне рецидивирующего хронического пиелонефрита, потребовавшего проведения двух курсов массивной антибактериальной терапии. Имел место диастаз лонного сочленения 26 мм. Прием кальцемина в количестве 2-х таблеток 2 раза в день и УФО лона привели к исчезновению парестезий и судорог в икроножных мышцах, однако сохранялся болевой синдром и затруднения при ходьбе и изменении положения тела. Беременная была родоразрешена операцией кесарева сечения в связи с наличием тяжелого симфизита с расхождением лонного сочленения.

Через естественные родовые пути была родоразрешена 41 пациентка (84%), из них ни у кого не отмечалось аномалий родовой деятельности (патологического прелиминарного периода, первичной или вторичной слабости родовой деятельности). Кесарево сечение оставшимся беременным было произведено по причинам, не связанным с нарушениями минерального обмена.

Влияние проводимой терапии на показатели костного метаболизма и уровень витамина D в крови беременных различалось в подгруппах, разделенных в зависимости от выраженности симфизии и преморбидного фона, а также от способа лечения (рис. 3). Так, у беременных с выраженным симфизитом, развившемся на фоне обострения хронического пиелонефрита, после 2-х недельного приема кальцемина отмечена тенденция к росту уровня остеокальцина в крови (с $4,86 \pm 1,1$ до $5,5 \pm 2,1$ нг/мл) при незначительном снижении показателя резорбции β — СТТК (с $0,43 \pm 0,18$ до $0,30 \pm 0,11$ нг/мл), тогда как уровень витамина D не только не повысился, а даже имел тенденцию к снижению (с $56,38 \pm 3,7$ до $46,53 \pm 4,1$ ммоль/мл). При сочетанном лечении кальцемином совместно с УФО лона у таких пациенток отмечен достоверный рост маркера остеосинтеза — остеокальцина (с $4,97 \pm 0,93$ до $7,81 \pm 0,76$ нг/мл) при умеренном росте уровня в крови витамина D (с $38,51 \pm 4,7$ до $49,13 \pm 8,3$ ммоль/мл) и при сохраненном стабильно низком уровне β — СТТК. У беременных с выраженным симфизитом без обострений воспалительного процесса в почках, и получавших кальцецин совместно с УФО лона, отмечено значительное достоверное снижение бывшего повышенным показателя резорбции костной ткани β — СТТК (с $1,04 \pm 0,24$ до $0,18 \pm 0,13$

нг/мл) с незначительной тенденцией к повышению уровня остеокальцина (с $4,53 \pm 1,2$ до $5,4 \pm 1,7$ нг/мл) и витамина Д (с $43,29 \pm 5,2$ до $46,84 \pm 4,5$ нмоль/мл). У беременных с болевым синдромом, не сопровождавшимся патологическим расширением диастаза костей лона, после двухнедельного приема кальцемина отмечены положительные сдвиги в показателях, характеризующих процесс костного ремоделирования: умеренный рост уровня остеокальцина (с $8,18 \pm 2,6$ до $10,58 \pm 3,3$ нг/мл) и умеренное снижение повышенного маркера костной резорбции β — СТТК (с $0,99 \pm 0,18$ до $0,61 \pm 0,13$ нг/мл). При этом резко сниженный уровень витамина Д остался неизменяемым — 17,8 нмоль/мл.

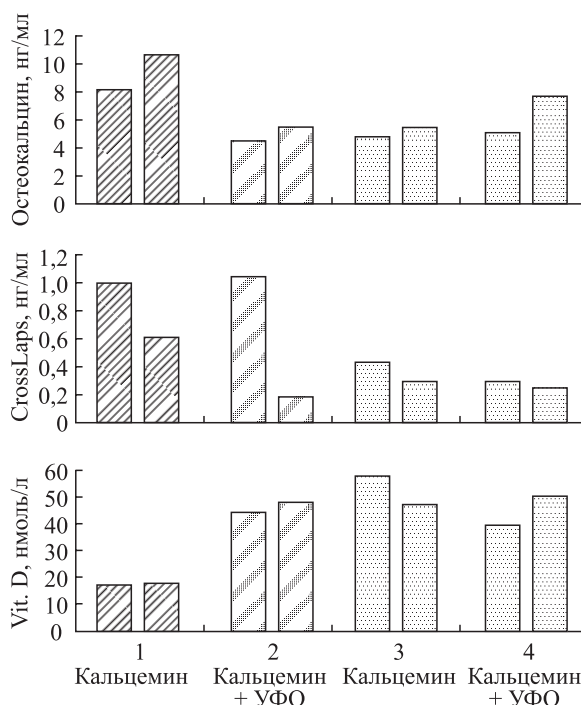


Рис. 3. Изменение уровня показателей костного метаболизма в зависимости от степени симфизиопатии и метода лечения

* $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ по сравнению с величиной до лечения

Пациентки с выявленной при беременности симфизиопатией продолжали получать кальцемин (1 таб. 2 раза в день) в послеродовом периоде. У 43 (86%) пациенток, сохранивших лактацию через 6 месяцев после родов, были оценены показатели развития родившегося ребенка, характеризующие состояние минерального обмена. Все дети к моменту сбора информации умели сидеть, у всех было отмечено прорезывание верхних резцов. Размеры большого родничка были в пределах нормы. Начальные признаки рахита (уплощение, облысение затылка) отсутствовали.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у беременных с симфизиопатией в III триместре беременности имеются различия в клинической картине заболевания, обусловленные, очевидно, различающимися причинами возникновения и механизмами развития патологического процесса. У здоровых беременных в III триместре отмечено снижение, по сравнению с небеременными, маркера резорбции костной ткани — β -изомера С-терминального телопептида коллагена I типа, который не повышается и у большинства беременных с симфизиопатией. Очевидно, это проявление защитного механизма, предохраняющего костную ткань от разрушения во время беременности. Максимально низкий уровень витамина Д обнаружен в крови у беременных с выра-

женным болевым синдромом, но без патологического диастаза лонных костей, при этом маркеры костного метаболизма (синтеза и резорбции) не были существенно изменены.

Применение кальцемина, содержащего 250 мг кальция (цитратная и карбонатная формы) и 50 МЕ витамина Д3 в 1 таблетке, в дозе по 2 таблетки днем и вечером приводит к значительному улучшению клинической картины через две недели от начала лечения. Сочетанное пероральное применение кальцемина и местного УФО лонного сочленения существенно улучшают эффективность лечения, приводя к более полному устранению симптомов симфизииопатии и сопровождаясь более выраженными положительными изменениями уровней маркеров костного метаболизма.

Литература

1. Коржова В. В., Ахмерова А. Д., Данкова Т. Г. Фосфорно-кальцевый обмен у родильниц при позднем токсикозе и корреляции его с состоянием зубочелюстной системы // Стоматология. 1992. Т. 71, № 3/4/5/6. С. 28–31.
2. Макаров И. О. Функциональное состояние системы мать — плацента — плод при гестозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
3. Майкл Ф. Холик, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс. Патология костной ткани и нарушения минерального обмена // Внутренние болезни. М.: Медицина, 1997. Т. 9, Гл. 335. С. 348–371.
4. Ковалев Д. И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринологии. 1991. Т. 37, № 6. С. 361–363.
5. Evans J. R., Allen A. S., Stinson D. A., Hamilton D. C., Brown B. S. Effect of high-dose vitamin D supplementation on radiographically detectable bone disease of very low birth weight infants // J. Pediatr. 1989. Vol. 115, N 5. P. 785–786.
6. Сидорова И. А., Козинец Г. И., Азизова Д. А. Сравнительная характеристика некоторых показателей крови в динамике неосложненной беременности и при гестозе // Акуш. и гинек. 1989. № 12. С. 11–14.
7. Иванов И. И. Гомеостаз кальция при поздних токсикозах // Акуш. и гинек. 1999. № 3. С. 23–25.
8. Акушерство / Под ред. Г. М. Савельевой. М.: Медицина, 2000. 816 с.
9. Морэ Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности // XIV Европейский конгресс гинекологов и акушеров (Испания, Гранада). 1999. С. 120.
10. Стецюк Е. А., Лашутин С. В., Чупрасов В. Б. Диализный альманах. СПб.: «ЭЛБИ-СПб». 2005. 340 с.
11. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности // Росс. мед. вести. 2003. № 2. С. 28–34.
12. Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч., МIRON В. Н. Содержание кальция и фосфора в моче во время неосложненной беременности // Z. Akus. Zen. Bolezn. СПб.: «Изд.Н-Л», 2007. Т. LVII. 15–16с.
13. Gundberg C. M. Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin // J. clin. Ligand Assay. 1998. Vol. 21. Suppl. 2. P. 128–138.
14. Ringe J. D. Vitamin D deficiency and osteopathies // Osteoporos Int. 1998. Vol. 8. Suppl. 2. P. 35–39.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.