

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Р.И. Стрюк

Кафедра внутренних болезней ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

Контакты: Раиса Ивановна Стрюк rstryuk@list.ru

При беременности потребность в кальции значительно возрастает, что обусловлено физиологическими изменениями в организме женщины, особенностями функционирования эндокринной системы, минерализацией хондральных костей плода и перераспределением кальция в системе мать—плацента—плод. Профилактика нарушений кальций-фосфорного гомеостаза во время беременности предусматривает ряд общефизиологических мер, в том числе отказ от курения, достаточную физическую активность, сбалансированное питание с повышенным содержанием солей кальция, а также сочетанную терапию солями кальция с витамином D, что представлено в препарате Кальций-Д₃ Никомед. Применение данного препарата при беременности является эффективным и безопасным медикаментозным средством для профилактики и лечения остеопенических состояний.

Ключевые слова: кальций-фосфорный обмен, беременность, механизмы регуляции и профилактика нарушений кальций-фосфорного обмена, Кальций-Д₃ Никомед

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CALCIUM AND PHOSPHATE METABOLISM IN PREGNANCY

R.I. Struk

Internal diseases department of Moscow state medical and stomatological university

In pregnancy, demand for calcium increases greatly that is due to physiologic changes in the female organism, features of the endocrine system functioning, mineralization of the chondral fetal bones and redistribution of calcium in the system mother — placenta — fetus. Prophylaxis of the disturbances of calcium-phosphate metabolism during pregnancy foresees a number of common-physiological actions as well as smoking cessation, sufficient physical activity, balanced nutrition with increased contents of calcium as well as combined therapy with calcium and vitamin D that is represented in Calcium-D₃ Nicomed drug. The given drug use in pregnancy is effective and safe medicamentous means for prophylaxis and treatment of osteopenic states.

Key words: calcium-phosphate metabolism, pregnancy, calcium-phosphate metabolism regulation mechanisms, its disturbances prophylaxis, Calcium-D₃ Nicomed

Введение

Беременность — это физиологическое состояние женщины, при котором происходит перестройка органов и систем, направленная на адаптацию материнского организма к новым условиям функционирования системы мать—плацента—плод, что проявляется в напряжении всех видов обмена, в том числе кальций-фосфорного. Возрастание потребности в кальции при беременности связано с множеством факторов: повышением объемов внеклеточной жидкости и циркулирующей крови, ускорением почечной фильтрации, чресплацентарным его транспортом, увеличением скелетной массы матери. Установлено, что независимо от беременности потребность

в кальции составляет 1000 мг/сут у женщин в возрасте 19—50 лет и 1300 мг/сут — до 18 лет, во время беременности она возрастает примерно на 300 мг/сут [1].

Патогенетические механизмы регуляции кальций-фосфорного гомеостаза при беременности

Изменения кальций-фосфорного гомеостаза наступают уже с I триместра беременности и нарастают по мере приближения к родам. Считается, что в I триместре эти изменения обусловлены перестройкой эндокринной системы, в то время как в III триместре беременности они связаны с минерализацией хондральных костей плода и перераспределением кальция в системе мать—плацента—плод [2]. Функциональная перестрой-

ка эндокринной системы при физиологически протекающей беременности способствует развитию дисфункции кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Показано, что возрастание концентрации эстрогенов и прогестерона в этот период по принципу обратной биологической связи приводит к угнетению синтеза гонадотропинов (фоллитропина и лютропина) при неизменном синтезе тиреотропина, кортикотропина и соматотропина. Защитный эффект эстрогенов по отношению к костной ткани многокомпонентен и реализуется через стимуляцию кальцитонина, снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратиреоидному гормону (ПТГ), подавление синтеза провоспалительного цитокина — интерлейкина-6, точкой приложения которых служат остеобласты и остеокласты. Кроме того, эстрогены напрямую влияют на активный метаболит витамина D, который ответствен за реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию его из кишечника [3, 4]. Активный метаболит витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, проникая в энтероциты, ускоряет синтез кальцийсвязывающего белка кальбиндина, способствующего диффузии кальция из просвета кишечника, и активирует кальцийзависимую АТФазу, за счет которой осуществляется транспорт кальция [5, 6]. Начиная с ранних сроков беременности концентрация этого метаболита витамина D в сыворотке крови повышается, достигая максимальных величин в последнем триместре беременности, когда происходит минерализация костей скелета плода, вследствие чего резко возрастает потребность в кальции. Синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активируется пролактином и соматотропным гормоном гипофиза, концентрация которых во время беременности увеличивается. Соматотропный гормон также стимулирует образование белкового матрикса, индуцируя синтез ДНК в остеобластах [7]. Дефицит витамина D приводит к снижению содержания кальция в организме матери примерно на 90% и фосфора — на 60%. Уменьшение поступления витамина D сопровождается более высокой скоростью потери костной массы [8]. Витамин D и его метаболиты являются компонентами гормональной системы, с одной стороны, регулирующей кальций-фосфорный обмен, с другой — контролирующей процессы костного ремоделирования и минерализации костной ткани. Природная форма витамина D — витамин D_3 (холекальциферол) образуется в организме позвоночных животных, в том числе млекопитающих, под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения при температуре тела из находящегося в коже предшественника провитамина D_3 . Для проявления своего физиологического действия витамин D, поступающий

в организм двумя путями — через кожу под влиянием ультрафиолетового облучения и через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в виде эргокальциферола, — должен подвергнуться ряду превращений в свои активные метаболиты: кальцитриол и $24,25$ -дигидрооксивитамин D. Кальцитриол, наряду с регуляцией кальциевого гомеостаза, оказывает стимулирующее действие на постоянно протекающие процессы формирования и резорбции костной ткани. Кальцитриол стимулирует активность остеокластов не прямым путем, а через остеобласты, также он способствует минерализации костного матрикса.

Второй уровень регуляции кальций-фосфорного обмена связан с активностью ПТГ, концентрация которого в сыворотке крови в первой половине беременности снижается из-за усиления трансплацентарного транспорта кальция, обеспечивающего построение костного скелета плода. Со второй половины беременности концентрация ПТГ повышается, как считают исследователи, за счет его иммунореактивной фракции [9]. Снижение активности ПТГ происходит, во-первых, вследствие повышенного поступления кальция с пищей, а во-вторых — в результате временного увеличения концентрации кальция в сыворотке крови из-за его выхода в кровеносное русло как транспортную среду, хотя при этом организм матери испытывает недостаток кальция. Снижение активности ПТГ на фоне абсолютной гипокальциемии приводит к еще большему нарушению кальций-фосфорного гомеостаза за счет уменьшения выработки в почках активных метаболитов витамина D, контролирующих усвоение кальция. В ряде случаев в ответ на гипокальциемию происходит активация паращитовидных желез и повышение уровня ПТГ в сыворотке крови матери, что, отражая компенсаторные механизмы, приводит к усугублению деминерализации костей в связи с выходом кальция в кровеносное русло. Функциональный гиперпаратиреоидоз может быть также следствием дефицита витамина D, так как ПТГ трансплацентарно переходит к плоду, в крови которого повышается уровень этого гормона, что ведет к гипоплазии паращитовидных желез и развитию гипокальциемии у новорожденного с клиническими проявлениями нарушенного кальций-фосфорного гомеостаза.

Физиологическая роль кальция и витамина D и факторы, влияющие на их содержание при беременности

Функциональная роль кальция и витамина D в организме огромна и заключается в том, что кальций участвует в минерализации костей, способствует увеличению пиковой массы костной ткани и оказывает антирезорбтивное действие за

счет повышения уровня ионизированной фракции в крови и подавления секреции ПТГ. Витамин D увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике, участвует в процессах костного ремоделирования, стимуляции костного формирования (усиление выработки остеокальцина), подавления секреции ПТГ, угнетения костной резорбции, стимуляции клеточной дифференцировки (стимуляция остеобластов), улучшения нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц. Растущему плоду кальций в избыточном количестве нужен для роста костей и зубов, формирования нервной системы, сердца, мышц. Через плаценту проходит 13 мг кальция в час и 300 мг — в день, при рождении плод должен накопить до 25 000 мг кальция. Нарушение минерального обмена во время беременности сказывается на костной ткани и ткани зубов женщины, недостаток кальция приводит также к развитию гестоза и нейровегетативным расстройствам и отрицательно влияет на состояние плода и новорожденного: в отдельных случаях рождаются дети с признаками рахита — обширными очагами размягчения костей черепа, мягкостью и податливостью костей грудной клетки. Чаше такие осложнения наблюдают у недоношенных новорожденных и детей, матери которых перенесли преэклампсию.

Одна из основных внешних причин, усугубляющих физиологические сдвиги кальций-фосфорного обмена при беременности, — недостаток этих микроэлементов в пище, что может провоцировать возникновение осложнений беременности, приводить к задержке внутриутробного развития плода и т.д. По данным Cochrane Review, результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований 8000 беременных, проводимых ВОЗ, показали, что прием 1,5 г кальция ежедневно во второй половине беременности женщинами из социальных групп с низким диетическим потреблением кальция значительно уменьшал риск развития преэклампсии и артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с плацебо. У беременных с более хорошим питанием прием кальция также ассоциировался с 10% сокращением риска АГ и незначительным уменьшением случаев преэклампсии [10]. Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что имеется отрицательная корреляция между количеством кальция в пище и частотой АГ при беременности в определенных популяциях. Например, в сельских районах Гватемалы, несмотря на плохое социально-экономическое положение и низкое содержание белка в пище, частота преэклампсии очень низкая (менее 0,4 случая на 1000 родов). Содержание кальция в пище этой популяции составляет примерно 1100 мг/сут

(много блюд из лайма) [10]. В противоположность этому в Колумбии и Индии, где количество кальция в пище низкое — 250—350 мг/сут, частота эклампсии намного выше (1,6 и 12,0 на 1000 родов). Была выявлена связь между частотой гестационной АГ и суточной дозой потребляемого кальция. Интересно, что при преэклампсии такой связи не обнаружено. Авторы предположили, что женщины с гестационной АГ представляют собой гетерогенную группу, некоторые могут быть отнесены к группе легкой преэклампсии, у других это гипертоническая болезнь, впервые выявленная во время беременности [10]. Именно последняя группа может быть особенно отзывчива на прием кальция. Метаанализ, проведенный Н.С. Bucher и соавт. у 2549 беременных, принимавших участие в 14 рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных в период 1994—1996 гг., показал, что у женщин, которым дополнительно назначался кальций в дозе 375—2000 мг/сут (в большинстве случаев доза была близка к верхнему пределу), происходило снижение систолического артериального давления на 5,4 мм рт. ст., диастолического — на 3,44 мм рт. ст. [11]. Кроме того, было выявлено, что по сравнению с плацебо пищевые добавки снижали вероятность развития гестационной АГ и преэклампсии [1].

Нормальное для беременности увеличение циркулирующего кальция и рост экскреции кальция с мочой, которые наблюдаются при хорошем питании, еще больше повышают потребность женщины в кальции. Отмечено, что при неосложненной беременности за 2—3 мес до родов примерно у 17% женщин появляются неспецифические симптомы кальциевой недостаточности: парестезии, судорожные подергивания и сведение мышц, боль в костях, различной степени остеопороза, изменение походки. При наличии осложнений беременности, в частности при гестозе, эти симптомы встречаются чаще [12, 13]. Способствуют развитию таких проявлений неблагоприятные климатические условия (в весенне-зимний период наблюдается более низкое содержание метаболитов витамина D и кальция в крови), наличие в окружающей среде вредных веществ (стронций, барий, радий), способных вступать в конкурентные отношения с кальцием и фосфором, вытесняя их тем самым в процессе утилизации из организма, курение, низкая физическая активность, нерациональное питание [14].

Методы профилактики и лечение нарушений кальций-фосфорного обмена при беременности

Профилактика нарушений кальций-фосфорного гомеостаза во время беременности — долгосрочная и многокомпонентная. Прежде всего необходим контроль за достаточным потреблением

кальция с раннего детского возраста и адекватное его обеспечение в период беременности и лактации. Это достигается, наряду с отказом от курения и достаточной физической активностью, использованием сбалансированной, с повышенным содержанием солей кальция диетой, включающей горох, молочные продукты, гречневую крупу, пшено, рис, сыр, фасоль, фундук, творог, хлеб, яйцо куриное. Вместе с тем одного диетического режима бывает недостаточно для профилактики и лечения нарушений кальций-фосфорного обмена, и с этой целью показано применение сочетанной терапии солями кальция с витамином D. Комбинация этих компонентов позволяет потенцировать антиостеопеническое действие кальция и витамина D и снижать частоту и выраженность побочных явлений.

В России в течение 10 лет успешно применяется комбинированный препарат Кальций-Д₃ Никомед, эффективность и безопасность которого, в том чис-

ле при беременности, клинически доказаны. Одна таблетка Кальция-Д₃ Никомед содержит 1250 мг карбоната кальция (500 мг кальция элемента) и 200 МЕ холекальциферола (витамина D₃). Применение данного препарата в дозе 2500 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D₃ в сутки (по 1 таблетке 2 раза в день) обеспечивает достаточное поступление в организм кальция и витамина D₃, способствует предотвращению потери костной массы. Препарат безопасен при беременности, хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов.

Заключение

Сложность регуляторных механизмов костного метаболизма при беременности и важность принятия своевременных профилактических и лечебных мер по устранению нарушений кальций-фосфорного обмена у матери, плода и новорожденного делают необходимым дальнейшую разработку различных исследований и мероприятий в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Ritchie L.D., King J.C. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1371—4.
- Акушерство. Под ред. Г.М. Савельевой. М., Медицина; 2000.
- Краснопольский В.И., Рубченко Т.И., Писаревская М.А. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин. *Проблемы репродукции* 1988;(3):14—20.
- Dong Y.L., Wimalawansa S., Yallampalli C. Effects of steroid hormones on calcitonin gene-related peptide receptors in cultured human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):466—72.
- Feldman E.D., Glorieux F.H., Pike J.W. *Vitamin D*. San Diego (California), Academic Press; 1977.
- Repeke J.T. Calcium homeostasis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:59—65.
- Gundberg C.M. Biology, physiology and clinical chemistry of osteocalcin. *J Clin Ligand Assay* 1998;21 (Suppl 2):128—38.
- Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1740—7.
- Танаков А.И., Айламазян Э.К. Обмен кальция во время беременности. *Вестн Рос ассоц акушеров-гинекологов* 1996;(4):32—7.
- NIH consensus conference. Optimal calcium intake. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942—8.
- Bucher H.C., Cook R.J., Guyatt G.H. et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1016—22.
- Шербавская Э.А., Гельцер Б.И. Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности. *Рос мед вести* 2003;(2):28—33.
- Быстрицкая Т.С., Волкова Н.Н. Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности. *Акуш гинекол* 1999;(4):20—1.
- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Бобкова Е.В., Торганова И.Г. Витамины и минеральные вещества и беременность. *Акуш гинекол* 1994;(5):3—5.