



ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФОСФОРНО – КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.С. Судаков, И.Е. Зазерская

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского медицинского государственного университета им. акад. И.П. Павлова (зав.- акад. РАМН, проф. Э.К.Айламазян)

Одним из ключевых микроэлементов, участвующих в процессах жизнедеятельности организма, является кальций. 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 функцию, так и функцию депо. И 1% приходится на клетки и внеклеточную жидкость. Поддержание уровня кальция обеспечивает проведения возбуждения в нейронах, сокращения миофиламентов, также он является кофактором компонентов свертывающей системы крови и многих других ферментативных систем [1 - 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].

Изменение скорости ремоделирования костной ткани является одним из путей сохранения стабильного уровня кальция в плазме крови. 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 (ЖКТ), 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 ЖКТ, увеличению экскреции почками и усилению минерализации костей [4]. Процесс регуляции обмена кальция обеспечивается рядом гормонов, которые претерпевают некоторые изменения при беременности.

Для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови необходимо достаточное его поступление с пищей. Ежедневная потребность в пищевом кальции для женщин репродуктивного возраста составляет 1000 мг/день, 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) [5]. 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

[1,4]. Всасывание кальция происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки и в тощей кишке. 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 кишках, где концентрация кальция меньше, доминируют процессы активного транспорта. В клетках слизистой оболочки под влиянием кальцитриола образуется белок кальбидин, осуществляющий активный перенос кальция [1]. Во время беременности процесс абсорбции кальция происходит более интенсивно. По данным литературы, при беременности отмечается ее двукратное увеличение [6,7 - 14]. Усиление абсорбции кальция сохраняется на протяжении всей беременности и снижается после родоразрешения. Так, абсорбция кальция во время беременности, по данным К. O'Brien с соавт., составляет $15,30 \pm 5,53$ ммоль/сут, а через 3 - 4 нед после родов у нелактирующих женщин - $8,09 \pm 5,18$ ммоль/сут [12]. Увеличение кишечной абсорбции кальция связывают прежде всего с двукратным увеличением содержания кальцитриола и увеличением экспрессии в кишечнике витамин Д-зависимого кальцийсвязывающего 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 [7,8].

Экскреция кальций 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 крови, но лишь на определенный промежуток времени. В дальнейшем при сохранении высокой концентрации ПТГ происходит усиление резорбции костной ткани, что обеспечивает стабильный уровень кальция в сыворотке крови в течение длительного времени [4].

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, N. Cross, L. Hillman и S. Allen 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 [15]. По результатам исследований, проведенных Э.А. Щербавской и Б.И. Гаспарян, в динамике неосложненной беременности также отмечено нарастание экскреции кальция и фосфора с мочой. В I триместре она составила 0,11 ммоль на 1 ммоль креатинина, во II триместре - 0,12 ммоль на 1 ммоль креатинина, в III триместре - 0,20 ммоль на 1 ммоль креатинина [16, 17]. 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, уровень кальция в моче в 7 - 11 нед - $5,7 \pm 0,8$ ммоль/л, в 19 - 21 нед - $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л, в 28 - 31 нед - $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, в 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 в 7 - 11 нед - $8,0 \pm 0,9$ ммоль/л, в 19 - 21 нед - $6,0 \pm 1,4$ ммоль/л, в 28 - 31 нед - $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л, в 34 - 36 нед - $6,4 \pm 0,8$ ммоль/л, за 2 дня до родов - $13,2 \pm 0,5$ ммоль/л. Т. е. снижение их экскреции к концу II триместра беременности с последующим нарастанием перед родами [18]. Таким образом, по данным литературы, четких закономерностей в изменении экскреции кальция с мочой при беременности не выявлено, хотя складывается впечатление о некотором ее увеличении в III 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 повышением в последние 1 - 2 мес. При этом отмечено, 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 [19]. 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) [20]. Эти изменения связывают с развившимся вследствие гемодилюции снижением уровня альбумина крови [21]. Однако все авторы отмечают, что даже в случае выявления отклонений уровня кальция в сыворотке крови на протяжении беременности значения его сохранялись в пределах границ нормальных значений.

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 лонгитудинальных исследований указывают, что статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция сыворотки крови при нормально протекающей беременности между триместрами не обнаружено [6 - 9, 15, 22]. Изменения не обнаружены даже в тех случаях, когда беременные предъявляют жалобы на клинические симптомы кальциевой недостаточности [16, 17, 22].

Как уже было отмечено, обмен кальция тесным образом связан с фосфором. Примерно 80% фосфора свя-

зано с кальцием в виде солей и образует 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, 4]. При низких концентрациях фосфора увеличивается деминерализация костей, возрастает активность почками витамина D, который облегчает абсорбцию фосфора в ЖКТ. Гиперфосфатемия в свою очередь сопровождается снижением концентрации кальция, что приводит к стимуляции выброса ПТГ, снижению канальцевой реабсорбции фосфата и увеличению его экскреции почками [4]. По данным литературы, значительных отклонений содержания фосфора в сыворотке крови при беременности не обнаружено [6 - 9, 13, 14].

Как уже указывалось, ведущую роль в гормональной регуляции фосфорно-кальциевого и костного обмена играют ПТГ и активный метаболит витамина D - кальцитриол.

Данные об изменении ПТГ во время беременности достаточно противоречивы: от уменьшения его уровня у беременных на 10 - 30% по сравнению с небеременными до значительного его повышения [6, 7]. 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 ПТГ снижается до $1,5 \pm 0,5$ пмоль/л в I триместре и $0,9 \pm 0,4$ пмоль/л во II триместре, с последующим повышением до $1,4 \pm 0,5$ пмоль/л после 20-й недели беременности [19]. Другие авторы указывают, что уровень ПТГ в течение трех триместров беременности остается на нижней границе [15] либо повышается до середины нормальных его значений к доношенному сроку беременности [8]. Современные методы, определяющие зрелый ПТГ, а не его С-концевой фрагмент, позволили установить снижение уровня ПТГ на протяжении беременности. Ряд последних исследований (С.Ковас и соавт.) отвергают теорию физиологического гиперпаратиреоидизма при беременности. Неоднозначность изменений ПТГ во время беременности позволяет авторам на основании последних исследований предположить, что регуляция кальциевого и костного метаболизма при беременности и лактации не столь жестко связаны с классической осью кальций - паратгормон - витамин D, а заметно подвержены влиянию других эндокринных механизмов [11].

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 гипофосфатемия [23]. Выделяют следующие основные эффекты кальцитриола. В кишечнике кальцитриол стимулирует образование кальций-связывающего 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 - избыточное remodelирование 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, остеооптина. Так же он усиливает и образование цитокинов и факторов роста, ускоряющих остеорезорбцию кости за счет стимуляции остеокластов. Повышение скорости метаболических процессов облегчает обмен запасов кальция и фосфора костей с их внеклеточным пулом [1,4,23].

Содержание кальцифедиола коррелирует с содержанием витамина D в диете. Синтез активного метаболита витамина D кальцитриола нарастает с самых ранних сроков беременности, удваивается по сравнению с нормой для небеременных и снижается после родов при отсутствии лактации [11,12]. Так, содержание кальцифедиола в сыворотке крови при беременности и через 3 - 4 нед после родов у нелактировавших женщин при достаточном поступлении витамина D с пищей, по данным K. O' Brien с соавт., составило $50,5 \pm 4,6$ и $52,7 \pm 10,9$ ммоль/л соответственно. Содержание кальцитриола в сыворотке крови при сравнении его во время беременности и через 3 - 4 нед после родов у нелактировавших женщин составило $232,3 \pm 20,1$ и $93,2 \pm 7,7$ ммоль/л соответственно [12]. 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, кальцитриол, кальцитонин. 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 [10,15 - 24,7].

К факторам, регулирующим кальциевый обмен, относится и ПТГ-подобный белок (ПТГПБ), который гомологичен ПТГ по 13 аминокислотам. В связи с этим ПТГ и ПТГПБ одинаково действуют на рецепторы клеточных мембран, вызывая сходные эффекты. Его источником наряду с паращитовидными железами беременной являются паращитовидные железы плода и плацента, амнион и децидуальная ткань. Кроме того, пролактин стимулирует синтез этого белка в молочных железах. В настоящее время ПТГПБ 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 зна-

чимых изменениях его концентрации во время беременности [19], в то время как с середины 90-х годов появляются данные о стойком повышении его концентрации со II триместра беременности [7-10]. Так как ПТГПБ может продуцироваться многими тканями как материнского организма, так и плода, то до конца не ясно, с чем связано выявленное нарастание его уровня при беременности. С увеличением уровня этого протеина связывают и нарастание концентрации кальцитриола и снижение уровня ПТГ при беременности [7-10,19].

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 [7,19]. Надо отметить, что ряд исследователей не отмечают изменения в содержании кальцитонина во время беременности, но скорее всего это связано с тем, что сравнение проводили лишь с его послеродовой концентрацией, а не с физиологической нормой [7]. 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 сохранению стабильной минеральной плотности костной ткани (МПК) [1,19].

Послеродовой период характеризуется еще большим повышением потребности в кальции, поступающим с пищей, поскольку становление лактации требует поступления кальция. При лактации с молоком выделяется от 19 до 35 мг/дл кальция. При отсутствии достаточного его поступления извне усиливается резорбция костной ткани. Возможно, именно в этот период костная ткань матери подвергается наиболее агрессивному влиянию факторов, усиливающих резорбцию с целью поддержания кальциевого гомеостаза в материнском организме и обеспечение содержания кальция в молоке. В этот период, с одной стороны, заканчивается защитное действие на костную ткань матери плацентарных эстрогенов, повышенного уровня кальцитонина и кальцитриола, гормона роста и факторов роста, и в то же время развивается гиперпролактинемия и относительная гипозэстрогенемия, связанная с ановуляцией. При недостаточном поступлении кальция с пищевыми продуктами, по данным разных авторов за 6 мес лактации отмечается потеря костной массы на 3 - 9% [1,7-11,15,16,24,25].

Таким образом, на основании обзора изученной литературы можно считать, что при беременности нет стабильности концентрации уровня гормональных факторов (ПТГ, кальцитонин, кальцитриол), регулирующих фосфорно-кальциевый обмен. Это связано, по видимому, в первую очередь с потребностями плода, развитием его органов и систем [4,7,22], а также, очевидно, с увеличением объема циркулирующей крови, увеличением скорости клубочковой фильтрации и вызванным этим изменением белкового состава крови [21]. Направлены эти изменения на усиление абсорбции кальция в ЖКТ, а в случае неадекватной абсорбции - на

усиление резорбции костной ткани [1,7-11,19]. Динамика изменения гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый и костный обмены, отмечена с ранних сроков беременности. Уже при сроке гестации 12 нед большинство исследователей отмечают изменения содержания в сыворотке крови кальция и фосфора, скорости их суточной экскреции с мочой, концентрации регулирующих их обмен гормонов и маркеров костного обмена в крови и моче. Но наиболее выражены перечисленные изменения в организме беременной женщины во II и III триместрах беременности [7-10].

Данные литературы свидетельствуют о наличии тенденции в изменениях фосфорно-кальциевого обмена при беременности. На основании имеющихся данных складывается представление о стабильных усилениях кишечной абсорбции и изменениях концентрации соот-

ветствующих регулирующих ее гормонов. Создается впечатление, что данный механизм покрывает потребности растущего плода, не включая процессы резорбции костной ткани матери, при условии адекватного поступления кальция с пищей. Стабильный гомеостаз кальция, фосфора и костной ткани материнского организма важны для нормального течения беременности, родов и послеродового периода, нормального развития плода и адаптации новорожденного после родов. Отсутствие ясных представлений о причинах и механизмах развития нарушений фосфорно-кальциевого и костного обменов у женщин при беременности требует проведение дальнейших исследований, направленных на выявление механизмов взаимодействия различных уровней их регуляции.

Литература:

1. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. СПб: ЭЛБИ, 2006.
2. Долгов В.В., Ермакова И.П. Основные компоненты костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2000; №2: 29-39.
3. Ермакова И.П. Лабораторная диагностика обмена минеральных веществ. Остеопороз и остеопатии. Там же: 41-8.
4. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. М: «Издательство БИНОМ» 2007.
5. Амелин А.В., Зайцев А.А., Звартау Э.Э., Игнатов Ю.Д., Карпов О.И., Максименко Е.И., Пчелинцев М.В. Избранные лекции по клинической фармакологии: учеб. пособие/ под. ред. Ю.Д. Игнатова. СПб: Издательство СПбГМУ, 2005.
6. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности. Гинекология. 2004; 6(5): 268-70.
7. Ritchie L D, King J C. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? Am J Clin Nutr 2000; 71, (5): 1371-4.
8. Nordin B.E.C. Calcium and osteoporosis. Nutrition 1997; 13 (Nos 7/8): 664-86.
9. Kovac C S, Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. Endocrinol Metab Clin N Am 2006; 35: 21-51.
10. Kovac C S. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. J Clin Endocrin Metabol 2001; 86 (6): 2344 - 8.
11. Kovac C S, Chafe L L, Woodland M L et al. Calcitropic gene expression suggests a role for the intraplacental yolk sac in maternal-fetal calcium exchange. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282: E 721-32.
12. Kovac C S, Lanske B, Hunzmelman J L et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. PNAS 1996; 93(26): 15233 - 8.
13. Kovac C S, Kronenberg H M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev 1997; 18(6): 832 - 72.
14. O' Brien K O, Nathanson M S, Mancini J, Witter F R. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in early postpartum period. Am J Clin Nutr 2003; 78 (6): 1188-93.
15. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. Am J Clin Nutr 2000; 71 (5): 1312-6.
16. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral contents of the mother, fetus and newborn. J Nutr 2003; 133: 1693-9.
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; 61(3): 514-23.
18. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности. Акуш. и гин. 2003; 4: 14-7.
19. Щербавская Э.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Кальций-D3 никомед в профилактике остеопенических осложнений у беременных с гестозами. Гинекология. 2003; 4(1).
20. Воскресенский С.Л., Федорков А.Ч., Мирон В.Н. Содержание кальция и фосфора в моче во время неосложненной беременности. Журн. Акуш. и женск. Бол. 2007; Спецвыпуск: 15-6.
21. Танаков А.И., Айламазян Э.К.. Обмен кальция во время беременности. Вестн. Рос. Ассоц. Акуш.-гин. 1996; 4: 31-7.
22. Singht H J, Mohammad N H, Nila A. Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in Malay women. J Maternal-Fetal med 1999; 8 (issue 3): 95-100.
23. Williams Obstetrics, 20th Edition.
24. Sferrazza S et all. Osteoporosis in pregnancy and lactation. Acta Med Mediterranea 2005; 21: 115.
25. Compston J E. Sex steroids and bone. Physiol Rev 2001; 81(1): 419-47.