

# Динамика содержания некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани при неосложненном течении беременности и в ранний послеродовой период

Г.С. Манасова

Одесский национальный медицинский университет

В статье представлены данные динамического обследования структурного состояния костной ткани, некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования кости у 38 здоровых беременных. Обследование проводили во II и III триместре беременности, а также на 4-е сутки после родов. Иммунохемилюминесцентным методом в крови определяли концентрацию витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps. Минеральную плотность костной ткани определяли методом ультразвуковой денситометрии. Исследование общего, ионизированного кальция, фосфора, уровня экскреции кальция с мочой проводили комплексометрическим методом.

В динамике в крови у здоровых беременных наблюдается постепенное снижение содержания кальция, фосфора и витамина D. Активность ПТГ возрастает в III триместре беременности и снижается после родов. Концентрация остеокальцина по мере увеличения срока беременности достоверно снижается, тогда как количество фрагментов  $\beta$ -CrossLaps возрастает. Данные денситометрии отражают постепенное разрежение костной ткани.

Выявленные изменения свидетельствуют о нестабильности механизмов регуляции уровня кальция в крови при физиологическом течении беременности. Ремоделирование костной ткани у здоровых беременных характеризуется превалированием резорбции кости над ее синтезом, что обуславливает развитие остеопении.

**Ключевые слова:** беременность, костная ткань, ремоделирование.

В последние годы увеличился перечень клинических состояний, сопровождающихся потерей костной ткани и развитием остеопороза (ОП). В настоящее время ОП рассматривается как метаболическое заболевание скелета мультифакториального генеза с различными патогенетическими механизмами развития. Отрицательный кальциевый баланс, приводящий к разрежению костной ткани, может быть обусловлен низким, нормальным или ускоренным ремоделированием костной ткани: в любой из этих ситуаций скорость и количество вновь образующейся кости меньше, чем количество и скорость ее разрушения [2–4].

Беременность может быть причиной развития у некоторых женщин ОП, но остается дискуссионным вопрос: является ли ОП у беременных редким клиническим синдромом или же беременность всего лишь разрешающий фактор у предрасположенных к данному заболеванию женщин?

Подсчитано, что через плаценту переходит 13 мг кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в час. По данным ряда авторов, за 2–3 мес до родов у 17% беременных появляются неспецифические симптомы кальциевой недостаточности в виде парестезий, судорог в икроножных

мышцах, болей в костях, изменений состояния зубов, изменения походки и др. [1, 5, 6, 13].

Биодоступность кальция изменяется в соответствии с потребностями организма в данный конкретный момент его развития и условий существования. Система кальциевого гомеостаза, главными регуляторами которой являются паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, кальцитонин, мгновенно реагирует на отклонения в концентрации плазменного ионизированного кальция [3, 4].

По литературным данным, содержание витамина D при неосложненном течении беременности постепенно увеличивается по мере прогрессирования гестационного процесса. Дефицит витамина D приводит к снижению усвоения кальция на 90% и фосфора – на 60%, что свидетельствует об отрицательном влиянии дефицита данного витамина на состояние костной ткани [7, 9, 16].

Что касается изменений активности ПТГ при беременности, то многие исследователи придерживаются точки зрения так называемого физиологического гиперпаратиреоидизма, направленного на поддержание нормального уровня кальция в крови [14, 15]. Существует также мнение об отсутствии каких-либо изменений в его содержании [10, 11, 17].

Оценить метаболизм костной ткани также позволяет исследование в крови таких биохимических маркеров костеобразования и резорбции, как остеокальцин (ОК) и фрагменты коллагена 1-го типа ( $\beta$ -CrossLaps). Существует тесная корреляция между уровнем ОК в крови и скоростью костеобразования.  $\beta$ -CrossLaps – маркер костной резорбции, состоящий из продуктов деградации коллагена 1-го типа ( $\beta$ -С-телопептида – пептид-коллагена 1-го типа) и поступающий в кровь из зоны резорбции; его концентрация позволяет определить темпы разрушения костной ткани [3, 4].

Литературные данные о динамике указанных маркеров ремоделирования костной ткани также противоречивы: сообщается об увеличении или уменьшении их концентрации по мере увеличения срока гестации [8, 12].

**Целью** нашей работы явилось определение в крови уровня кальцийрегулирующих гормонов (витамина D, ПТГ) и маркеров ремоделирования костной ткани (ОК,  $\beta$ -CrossLaps) в динамике неосложненной беременности (во II и III триместре) и в послеродовой период.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено динамическое наблюдение и обследование 32 соматически здоровых беременных в возрасте  $27,25 \pm 0,8$  года; 12 (37,5%) из них были первородящими, 20 (62,5%) – повторнородящими (ожидались вторые роды). Телосложение у всех было нормостенического типа: средний рост –  $160 \pm 1,4$  см, средняя масса тела –  $71,2 \pm 1,3$  кг.

Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных в динамике гестационного процесса и в послеродовой период

Показатель	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизир., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/л
Нормативные показатели	2,15-2,75	1,05-1,3	0,6-1,3	2,5-7,5
Здоровые беременные n=32; I триместр	2,49±0,04	1,19±0,02	1,26±0,03	7,55±0,08
22-25 нед	2,41±0,02	1,14±0,02	1,19±0,03	7,75±0,07
37-38 нед	2,16±0,03	1,08±0,03	1,14±0,02	8,12±0,08
Послеродовой период	2,11±0,01	1,06±0,02	1,12±0,01	8,14± 0,07

Всем беременным проведено общепринятое клинико-лабораторное обследование согласно протоколу МЗ Украины № 503 от 26.12.2002 г.

Комплексометрическим методом на биологическом анализаторе электролитов А-15 «Biosystems» (Испания, 2008 г.) исследовали биохимические параметры кальций-фосфорного обмена: общий кальций (Са), ионизированный кальций (Ca<sup>2+</sup>), неорганический фосфор, суточную экскрецию кальция с мочой.

Методами иммуноферментного хемилюминесцентного анализа (анализатор Elecsys) были исследованы кальцитропные гормоны – 25-(ОН)- витамин D и ПТГ, а также маркеры образования и резорбции костной ткани: ОК, β-CrossLaps.

Структурное состояние кости определяли методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата Sonost-2000 (Южная Корея) на основании измерения индекса жесткости кости (ИЖК) Т- и Z- критериев. Степень тяжести разрежения костной ткани оценивали при компьютерной обработке полученных данных.

Все исследования проводились в сроки беременности 22–26 нед и в 37–38 нед, а также на 4-е сутки после родов.

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью ПК с использованием электронных таблиц программы «Excel».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анамнеза жизни установлено, что хронической экстрагенитальной патологии в обследуемой группе не было. В детском возрасте 2 (6,25%) пациентки перенесли пиелонефрит (однократные эпизоды), 1 (3,12%) – гепатит А, у 1 (3,12%) – произведена аппендэктомия.

Менструальная функция у 87,5% женщин характеризовалась становлением в возрасте 11–13 лет, нарушений цикла не было; у 4 женщин (12,5%) отмечалась альгодисменорея, у 1 (3,12%) – позднее менархе (в 16 лет). У 7 (21,8%) женщин до настоящей беременности была выявлена эрозия шейки матки, 3 из них была произведена криокоагуляция.

Из факторов риска развития остеопороза имелись: курение – у 15,6%, малоподвижный образ жизни – у 18,75%, хрупкое телосложение – у 15,6%, интенсивные занятия спортом или тяжелый физический труд – у 12,5,4%, злоупотребление кофе, газированными напитками, соленой и острой пищей – у 21,8%.

По мере прогрессирования беременности за 2–3 мес до родов у 8 женщин (25%) появились отдельные неспецифические симптомы кальциевой недостаточности: боль в области поясницы и лонного сочленения, судорожные подергивания икроножных мышц; 4 (12,5%) беременные вынуждены были обратиться за стоматологической помощью в связи с ухудшением состояния зубов; 5 (15,6%) женщин отметили повышенную ломкость ногтей, выпадение волос и сухость кожных покровов.

Во время данной беременности ранний гестоз легкой степени был отмечен у 3 (9,37%), переболели ОРВИ без подъема температуры – 4 (12,5%).

При исследовании кальций-фосфорного обмена выявлено, что содержание кальция в крови в I триместре беременности составило 2,49±0,04 ммоль/л (норма 2,15–2,75 ммоль/л). Достоверного снижения концентрации общего Са по мере прогрессирования беременности не отмечалось: во II триместре она составляла 2,41±0,02 ммоль/л, в III – 2,16±0,03, в послеродовой период – 2,11±0,03 ммоль/л. Изменения в содержании ионизированного кальция также были незначительными: 1,19±0,02; 1,14±0,02; 1,08±0,03; 1,06±0,02 ммоль/л (норма 1,05–1,3 ммоль/л) соответственно срокам обследования (таблица).

Представленные данные свидетельствуют о постепенном снижении уровня кальция в крови по мере прогрессирования беременности, но даже в III триместре и в ранний послеродовой период гипокальциемия незначительная.

Значительного изменения уровня фосфора в крови также не наблюдалось: его концентрация соответственно триместрам составила 1,26±0,03; 1,19±0,03; 1,14±0,02; 1,12±0,01 ммоль/л.

Оценка экскреции кальция с мочой показала, что его потери по мере увеличения срока гестации увеличиваются: если в I триместре данный показатель составлял 7,55±0,08 ммоль/л, то во II – 8,12±0,08; в III – 8,14±0,08, а после родов – 8,14±0,07 ммоль/л, но выявленная гиперкальциурия незначительна.

Динамика уровня витамина D представлена на рис. 1. По мере прогрессирования беременности уровень витамина D постепенно снижался: в 22–25 нед концентрация составила 87,36 ммоль/л, в 37 нед – 84,22 ммоль/л (p≤0,6); наиболее низкой она была на 4-е сутки после родов – 80,44 ммоль/л (p≤0,5). Снижение уровня одного из главных гормонов, регулирующих поступление экзогенного Са в организм, может способствовать постепенному ухудшению структурного состояния кости вследствие отрицательного кальциевого баланса.

Что касается ПТГ, то его содержание, а следовательно, и функциональная активность достоверно увеличились в III триместре беременности по сравнению со II почти в 2 раза: 30,24±1,61 пг/мл против 17,87±1,11 пг/мл (p≤0,01); в послеродовой период уровень ПТГ снизился до 23,55±1,88 пг/мл.

Усиление активности паращитовидных желез в III триместре беременности предупреждает дальнейшее развитие кальциевой недостаточности и сопровождается мобилизацией кальция в микроциркуляторное русло из костной ткани, что, по-видимому, может способствовать деминерализации скелета беременной.

Некоторую депрессию паращитовидных желез в послеродовой период, вероятно, можно объяснить более интенсивным выходом Са в кровь как транспортирующую среду. Возможно также, что активация синтеза пролактина после родов способствует некоторому увеличению уровня витамина D<sub>3</sub> и реабсорбции кальция в кишечнике с последующей транзитной гиперкальциемией.

По мере прогрессирования беременности выявлено достоверное снижение в крови маркера костеобразования. Так, во II триместре содержание ОК составляло 24,77±1,1 нг/мл, в III –

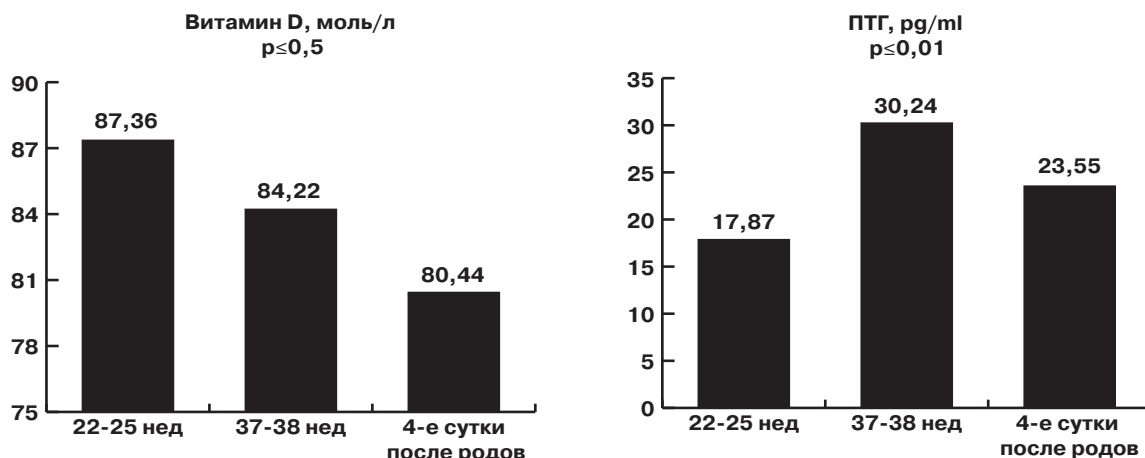


Рис. 1. Динамика уровня кальцитропных гормонов у здоровых женщин при неосложненной беременности и в послеродовой период

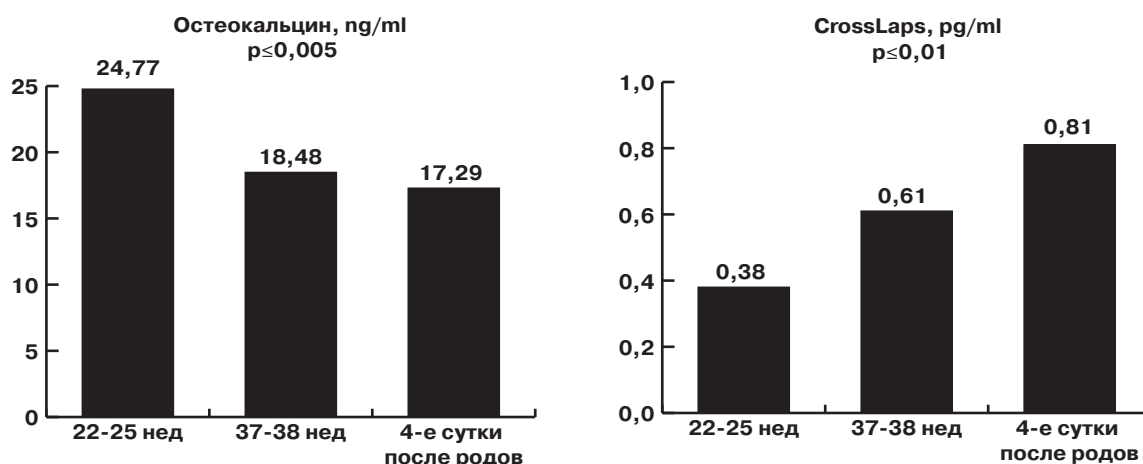


Рис. 2. Динамика уровня остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps у здоровых женщин при неосложненной беременности и в послеродовой период

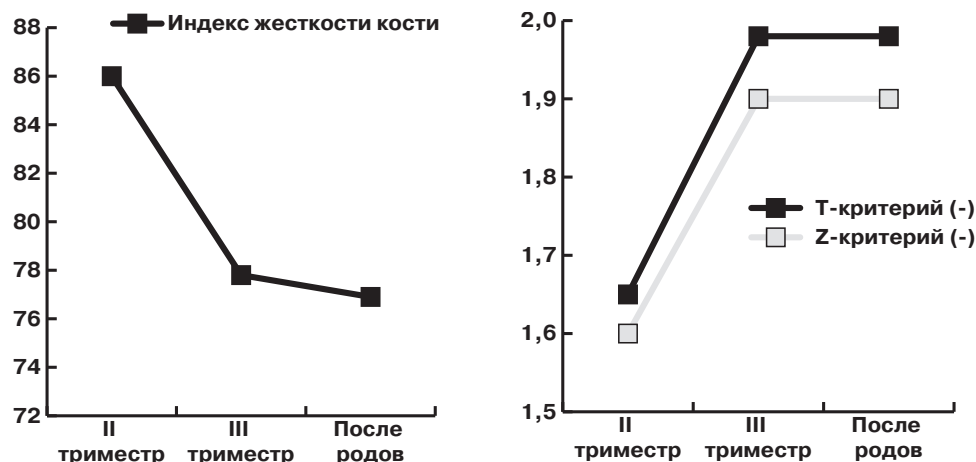


Рис. 3. Денситометрические показатели состояния костной ткани у здоровых беременных в динамике гестационного процесса и в послеродовой период

Примечание:  $p \leq 0,001$  (II и III триместр);  $p \leq 0,6$  (III триместр и послеродовой период).

18,48 $\pm$ 1,17 нг/мл ( $p \leq 0,01$ ), а после родов – 17,29 $\pm$ 2,47 нг/мл ( $p \leq 0,005$ ) – рис. 2.

Известно, что для синтеза ОК необходимо достаточное количество витамина D, содержание которого, по нашим данным, постепенно уменьшается по мере увеличения срока гестации. В

результате дефицита витамина D синтезируется дефектный ОК, неспособный связывать Са гидроксиапатитом.

Постепенное уменьшения в крови концентрации ОК свидетельствует о снижении скорости синтеза костной ткани при неосложненном течении беременности по мере ее прогрессирова-

ния; в послеродовой период снижение скорости костеобразования еще более выражено.

Об усиленной резорбции костной ткани свидетельствует достоверное нарастание в крови концентрации  $\beta$ -CrossLaps: во II триместре –  $0,38 \pm 0,02$  нг/мл, в 37 нед –  $0,61 \pm 0,04$  нг/мл, на 4-е сутки после родов –  $0,81 \pm 0,06$  нг/мл ( $p \leq 0,01$ ).

Структурное состояние костной ткани по мере увеличения срока гестации, согласно данным УЗ-денситометрии, характеризовалось постепенным уменьшением минеральной плотности костной ткани (рис. 3).

Индекс жесткости кости по мере увеличения срока гестации постепенно уменьшился с  $85,9 \pm 1,92\%$  во II до  $77,88 \pm 1,78\%$  в III триместре; в ранний послеродовой период он практически не отличался от предыдущего показателя. Изменения T- и Z-критерия свидетельствовали о значительных отклонениях от стандартных показателей:  $1,68 \pm 0,04$  SD и  $1,59 \pm 0,05$  SD – во II,  $2 \pm 0,06$  SD и  $1,9 \pm 0,03$  SD – в III триместре беременности.

## ВЫВОДЫ

Физиологическое течение беременности по мере ее прогрессирования сопровождается постепенным снижением минеральной плотности костной ткани.

В динамике неосложненной беременности у здоровых женщин наблюдается постепенное уменьшение в крови концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора, но это снижение не выходит за пределы нормативных показателей у небеременных женщин. Экскреция кальция с мочой также незначительно возрастает по мере увеличения срока гестации.

Динамика кальцийтропных гормонов при физиологической беременности характеризуется постепенным снижением концентрации витамина D и нарастанием активности ПТГ, что отражает нестабильность механизмов регуляции уровня кальция в крови и обуславливает снижение МПКТ.

Динамика содержания маркеров ремоделирования костной ткани остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps свидетельствует о превалировании процессов резорбции костной ткани над процессами костеобразования, что также обуславливает развитие остеопении при физиологической беременности.

## Динаміка вмісту деяких кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини в разі неускладненого перебігу вагітності і в ранній післяпологовий період Г.С. Манасова

У статті представлені дані динамічного обстеження структурного стану кісткової тканини, деяких кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кістки у 38 здорових вагітних. Обстеження проводили в II і III триместрі вагітності, а також на 4-ту добу після пологів.

Імунохемілюмінесцентним методом в крові визначали концентрацію вітаміну D, паратіреодного гормону (ПТГ), остеокальцину і  $\beta$ -CrossLaps. Мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом ультразвукової денситометрії. Визначення загального, іонізованого кальцію, фосфору, рівня екскреції кальцію з сечею проводили комплексометричним методом.

У динаміці в крові у здорових вагітних спостерігається поступове зниження вмісту кальцію, фосфору і вітаміну D. Активність ПТГ зростає в III триместрі вагітності і знижується після пологів. Концентрація остеокальцину зі збільшенням терміну вагітності достовірно знижується, тоді як кількість фрагментів  $\beta$ -CrossLaps зростає. Дані денситометрії відображають поступове розрідження кісткової тканини.

Виявлені зміни свідчать про нестабільність механізмів регуляції рівня кальцію в крові під час фізіологічного перебігу вагітності. Ремоделювання кісткової тканини у здорових вагітних характеризується превалюванням резорбції кістки над її синтезом, що зумовлює розвиток остеопенії.

**Ключові слова:** вагітність, кісткова тканина, ремоделювання.

## Dynamics of the maintenance of the some calcium-regulated hormones and of the bone tissue remodeling marker's in the not complicated pregnancy and the early postnatal period G.S. Manasova

The article presents the data of the dynamic survey of the structural state of the bone tissue, some calcium-regulated hormones and the marker's remodeling of the bone in 38 healthy pregnant women. The survey was conducted in the II-nd, III-eat trimesters of the pregnancy and on the fourth day after birth.

By the chemiluminescence immunoassay was determined in blood concentrations of vitamin D, parathyroid hormone (PTH), osteocalcin and  $\beta$ -CrossLaps. The mineral density of the bone tissue was determined by ultrasound densitometry. Investigation of the total, ionized calcium, phosphorus, the levels of the urinary calcium excretion was performed complexometric method.

The dynamics in the blood of the healthy pregnant women has been a gradual reduction of the calcium, phosphorus and vitamin D levels. The parathyroid hormone's activity increases in the III-eat trimester of pregnancy and declines after birth. The concentration of the osteocalcin with increasing gestational age significantly decreased, whereas the levels of the fragments of the collagen's I type increases. The data of the densitometry's reflect the gradual bone loss.

This changes evidence of the instability mechanisms of the regulating of the calcium levels in the blood during physiological pregnancy. The remodeling of the tissue in the healthy pregnant women is characterized by the predominance of the bone's resorption over its synthesis, which leads to the development of the osteopenia.

**Key words:** pregnancy, bone tissue, remodeling.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 238 с.
2. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку. – Т. 1. – К., 2009. – С. 402–422.
3. Рожинская В.К. Системный остеопороз. Практическое руководство. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 563 с.
4. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
5. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. – 2004. – № 6 (5). – С. 268–270.
6. Танаков А.И., Айламазян Э.К. Обмен кальция во время беременности // Вестн. Росс. ассоц. акуш. гин. – 1996. – № 4.
7. Bikle D.D., Gee E., Halloran B. et al. Free 1,25-dihydroxy-vitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subject with liver disease. // J. Clin. Invest. – 1984. – V. 74. – P. 1966–1967.
8. Cole D.E.C., Gundberg C.M., Stirk L.J. et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implication for maternal mineral metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – V. 65. – P. 290–294.
9. Cross N.A., Hillman I.S., Allen S.H. et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study // Am. J. Clin. Nutr. – 1995. – V. 61. – P. 514–523.
10. Gertner J.M., Coustan D.R., Kliger A.S. et al. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria // Am. J. Med. – 1986. – V. 81. – P. 451–456.
11. Gillette M.E., Insogna K.I., Lewis A.M. et al. Influence of pregnancy on immunoreactive parathyroid hormones levels // Calcif Tissue Int. – 1982. – V. 34. – P. 9–12.
12. Khovidhunkit W., Epstein S., Martinez M.E., Pedro C., Catalan P. et al. Levels of osteocalcin in normal pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – V. 153. – P. 708–709.
13. Khovidhunkit W., Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // Osteoporosis Int. – 1996. – № 6. – P. 345–354.
14. Okonofua F., Menon R.K., Houlder S. et al. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationships in pregnant Caucasian and Asian women and their neonates // Ann Clin Biochem. – 1987. – V. 24. – P. 23–28.
15. Pitkin R.M., Reynolds W.A., Williams G.A., Hargis G.K. Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – V. 133. – P. 781–790.
16. Reddy S.G., Norman A.W., Willis D.M. et al. Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1983. – V. 56. – P. 363–370.
17. Whitehead M., Lane G., Young O. et al. Interrelation of calcium-regulating hormones during normal pregnancy // BMJ. – 1981. – V. 283. – P. 10–12.