

# Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза при беременности

Судаков Д.С.<sup>1</sup>, Зазерская И.Е.<sup>1</sup>, Смирнов А.В.<sup>2</sup>, Галкина О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского Медицинского Государственного Университета имени академика И.П. Павлова.

<sup>2</sup> НИИ нефрологии Санкт-Петербургского Медицинского Государственного Университета имени академика И.П. Павлова.

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, которая выполняет как структурную, так и функцию депо, содержится 99% кальция (более 1000 г), 1% приходится на клетки и внеклеточную жидкость. Поддержание уровня кальция обеспечивает функции проведения возбуждения в нейронах, сокращения миофиламентов, также он является кофактором компонентов свертывающей системы крови и многих других ферментативных систем [1, 2, 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].

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 пищей, 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 [4]. Процесс регуляции обмена кальция обеспечивается рядом гормонов, концентрация которых претерпевает определенные изменения при беременности.

Для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови необходимо достаточное поступление его с пищей. Ежедневная потребность в кальции для женщин репродуктивного возраста составляет 1000 мг/сутки, а для женщин моложе 18 лет – 1300 мг/сутки [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 уменьшение его абсорбцию. В кишечнике абсорбируется от 30 до 70% кальция, поступившего с пищей. При диете с низким содержанием кальция его абсорбция возрастает, при большом содержании в пище кальция – снижается [1, 4]. Всасывание кальция происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки и в тощей кишке и обеспечивается двумя механизмами: активным и пассивным транспортом. Предполагается, что в таких отделах кишечника, как подвздошная кишка, где концентрация кальция высока, преобладают процессы пассивного транспорта, тогда как в двенадцатиперстной и тощей кишках, 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 беременности процесс абсорбции кальция происходит более интенсивно [6–14]. Усиление абсорбции кальция сохраняется на протяжении всей беременности и снижается после родоразрешения. По данным O'Brien и соавт. [14], абсорбция кальция во время беременности составляет  $15,30 \pm 5,53$  ммоль/сутки, а через 3–4 недели после родов у нелактующих женщин –  $8,09 \pm 5,18$  ммоль/сутки. Увеличение абсорбции кальция связывают прежде всего с двукратным увеличением содержания кальцитриола и увеличением экспрессии в кишечнике кальбиндина – витамин D зависимого кальций-связывающего протеина. 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 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 соответствует 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 крови и внеклеточной жидкости и последующему увеличению уровня кальция в крови. Это позволяет обеспечить стабильный уровень кальция в кровотоке, но лишь на определенный промежуток времени. В дальнейшем при сохранении высокой концентрации ПТГ происходит усиление резорбции костной ткани, что обеспечивает стабильный уровень кальция в крови в течении 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. Некоторые авторы [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/сутки, в III –  $9,3 \pm 0,6$  [17]. По результатам исследований [18,19], в динамике неосложненной беременности также отмечалось нарастание экскреции кальция и фосфора с мочой. В первом триместре она составила  $0,11$  ммоль/ммоль креатинина, во втором триместре  $0,12$  ммоль/ммоль креатинина, в третьем триместре  $0,20$  ммоль/ммоль креатинина. Другие авторы [20] описывают более сложные изменения уровня экскреции кальция и фосфора с мочой – снижение их экскреции к концу второго триместра беременности с последующим нарастанием перед родами.

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 20 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 [21]. 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) [22]. Эти изменения связывают с развившимся вследствие гемодилюции снижением уровня альбумина крови [23]. При этом все авторы отмечают, что несмотря на выявленные изменения уровня кальция в сыворотке крови на протяжении беременности, концентрация его оставалась в пределах референсных значений.

В отношении динамики ионизированного кальция при беременности, данные литературы отражают информацию о колебаниях его концентрации с увеличением сроков гестации, но также в пределах референсных 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, 33–35]. 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 и фосфора тесным образом связаны. Примерно 80% фосфора связано с кальцием в виде солей и образуют неорганическую основу костной ткани. 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 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 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 указано выше, ведущую роль в гормональной регуляции обмена как фосфора и кальция, так и костной ткани, 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 [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 первом триместре и  $0,9 \pm 0,4$  пмоль/л во втором триместре, с последующим повышением до  $1,4 \pm 0,5$  пмоль/л в после 20-й недели беременности [19]. Другие авторы указывают, что уровень ПТГ на протяжении трех триместров беременности остается на нижней границе референсных значений [15], либо повышается при этом его концентрация не достигает верхней границы к доношенному сроку беременности [8]. Современные методы, определяющие зрелый ПТГ, а не его С-концевой фрагмент, позволили выявить снижение уровня ПТГ на протяжении беременности. Ряд последних исследований отвергают теорию физиологического гиперпаратиреозидизма при беременности. Неоднозначность изменений ПТГ во время беременности позволяет авторам предположить, что регуляция метаболизма кальция при беременности и лактации не столь жестко связана 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 дезоксихолева кислота, содержащаяся в желчи, поэтому 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, затем 1-альфа-гидроксилаза почек превращает его в кальцитриол. Гидроксилирование кальцифедиола в почках могут усиливать ПТГ, эстрогены, пролактин, гормон роста, гипокальциемия и гипофосфатемия [23]. Повышение скорости метаболических процессов облегчает обмен запасов кальция и фосфора костной ткани с их внеклеточным пулом.

Выделяют следующие основные эффекты кальцитриола [1, 4, 23]:

- стимулирует в кишечнике образование кальцийсвязывающего белка кальбиндина, при участии которого облегчается абсорбция кальция, усиливает всасывание фосфора;
- усиливает минерализацию костной ткани за счет создания оптимальной концентрации кальция в крови;
- способствует уменьшению почечной экскреции кальция за счет увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах;

- способствует мобилизации кальция из костей, при повышенном его содержании происходит избыточное remodelирование костной ткани;
- оказывает прямое и не прямое действие на клетки кости, рецепторы к кальцитриолу обнаружены на остеобластах;
- вызывает уменьшение синтеза коллагена;
- усиливает образование остеокальцина, остепонтина;
- усиливает образование цитокинов и факторов роста, ускоряющих остеорезорбцию кости за счет стимуляции остеокластов.

Содержание кальцифедиола коррелирует с содержанием витамина D в диете. Синтез активного метаболита витамина D кальцитриола нарастает с самых ранних сроков беременности, удваиваясь по сравнению со значениями у здоровых небеременных женщин, и снижается после родов при отсутствии лактации [11, 12]. В литературе нет единого мнения о причинах таких 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 – 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, на направленность и скорость метаболизма костной ткани [7–10, 15, 24].

К факторам, регулирующим кальциевый обмен, относится и протеин, связанный с паратиреоидным гормоном (ПрПТГ), гомологичный 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 паразитовидными железами беременной являются паразитовидные 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 обмена во время беременности и лактации. В работах начала 90-х годов не отражены сведения о значимых изменениях его концентрации во время беременности [19], в то время как с середины 90-х годов появляются данные о стойком повышении его концентрации со второго триместра беременности [7–10]. Так как ПрПТГ 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 околотитовидной 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 проводилось лишь с его концентрацией в послеродовой период, но не с уровнем у здоровых небеременных женщин [7].

Послеродовой период характеризуется еще большим повышением потребности в кальции, поступающим с пищей, что обусловлено становлением лактации. При лактации с молоком выделяется от 19 до 35 мг/дл кальция, поэтому 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 организме и обеспечения содержания кальция в молоке. В этот период 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 гипоэстрогемия, связанная с ановуляцией. При недостаточном поступлении кальция с пищей по данным разных авторов за 6 месяцев лактации отмечается потеря костной массы на 3–9% [1, 7–11, 15, 16, 24, 25].

Таким образом, при беременности уровень гормональных факторов (ПТГ, кальцитонин, кальцитриол), регулирующих обмен фосфора и кальция не стабилен. Это связано, по-видимому, в первую очередь с потребностями плода, развитием его органов и систем [4, 7, 22], а также с увеличением объема циркулирующей крови, скорости клубочковой фильтрации и связанным с этим изменениями белкового состава крови [21]. Направлены эти изменения на усиление абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, а в случае неадекватной абсорбции – на усиление резорбции костной ткани [1, 7–11, 19]. Динамика изменения гормонов, регулирующих метаболизм фосфора, кальция и костной ткани отмечена уже с ранних сроков беременности. При сроке гестации 12 недель большинство исследователей отмечают изменения содержания в сыворотке крови кальция и фосфора, скорости их суточной экскреции с мочой, концентрации регулирующих их обмен гормонов и маркеров метаболизма костной ткани в крови и моче. Наиболее выражены перечисленные выше изменения в организме беременной женщины во втором и третьем триместрах беременности [7–10].

Данные литературы свидетельствуют о наличии тенденции в изменениях метаболизма фосфора и кальция при беременности. На основании имеющихся данных складывается представление о стабильном усилении кишечной абсорбции и изменениях концентрации регулирующих ее гормонов. Можно полагать, что при условии адекватного поступления кальция с пищей, данный механизм позволяет удовлетворять потребности растущего плода, не включая процессы резорбции костной ткани матери. 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.\*

\* Список литературы находится в редакции