

УДК 618.3-06:616.71-007.234-092

А. А. Зелинский, д-р мед. наук, проф.,

Г. С. Манасова, канд. мед. наук

## ОСТЕОПОРОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 618.3-06:616.71-007.234-092

О. О. Зелінський, Г. С. Манасова

## ОСТЕОПОРОЗ І ВАГІТНІСТЬ. МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

В огляді наведено сучасні погляди на регуляцію кальцієвого гомеостазу і можливі механізми формування остеопорозу під час вагітності. Особлива увага приділяється процесам регуляції ремоделювання кісткової тканини під впливом стероїдних гормонів, паратиреоїдного гормону, вітаміну D і кальцитоніну, а також простагландинів.

**Ключові слова:** остеопороз, метаболізм кісткової тканини, вагітність.

UDC 618.3-06:616.71-007.234-092

O. O. Zelynsky, G. S. Manasova

## OSTEOPOROSIS AND PREGNANCY. DEVELOPMENTAL MECHANISMS OF DISORDER

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

This paper gives a modern view at osteoporosis and pregnancy and briefly discusses the relationship between pregnancy and bone mass, calcium homeostasis, steroid hormones, vitamin D, parathyroid hormone and local factors to help explaining the pathophysiology of this disorder.

**Key words:** osteoporosis, metabolism of bone tissue, pregnancy.

Остеопороз (ОП) в настоящее время рассматривается как синдром, характеризующийся уменьшением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящей к высокому риску переломов с длительной потерей трудоспособности и инвалидизацией [1; 2]. Заболевание развивается постепенно и клинически выявляется уже после переломов, что позволяет назвать его «скрытой эпидемией». Переломы вследствие остеопороза за последнее десятилетие практически удвоились: в 1999 г. число переломов шейки бедра среди населения Земли составляло 1,7 млн случаев, в наши годы — 2,5 млн, а к 2050 г. эта цифра может достигнуть 6 млн.

По мнению экспертов ВОЗ, наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью остеопороз занимает ведущее место в структуре заболеваемости и инвалидизации, в связи с чем ВОЗ объявила 2000–2010 гг. десятилетием опорно-двигательной системы, поставив остеопороз на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое в последние годы в развитых странах, и связанный с этим быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к росту частоты данной патологии, делая ее одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1; 2]. Изучение эпидемиологии остеопороза представляет определенные трудности, так как собственно низкая минеральная плотность костной ткани

не является причиной жалоб, и больные не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не столкнутся с его последствиями (переломы различной локализации, боли в спине, снижение роста и т. д.).

По Украине в структуре заболеваемости и инвалидизации заболевания костно-мышечной системы занимают соответственно 4-е и 2-е место после заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. За последние 5 лет наблюдается четкая тенденция к повышению частоты данной патологии, что привело к росту показателя инвалидности вследствие заболеваний костно-мышечной системы в 2004 году на 4,5 % по сравнению с 2000 г. [4; 5].

Частота остеопороза и остеопений у женщин в 3–6 раз выше, чем у мужчин, и динамика процесса снижения костной массы у женщин более сложная. В настоящее время широко обсуждается тот факт, что истоки остеопороза лежат в детстве [6]. Наибольшее внимание на этом этапе привлекает пубертатный период, так как именно в этом возрастном периоде отмечаются более высокие темпы прибавки длины и массы тела, происходит перестройка нейрогуморальных взаимосвязей, повышается секреция половых стероидов, наступает менархе.

При одномоментном исследовании костной массы поясничного отдела позвоночника у 574 здоровых женщин в возрасте 10–24 лет выявлено, что за период от 10 до 14 лет образуется до 40 % пикового количества костной массы и в крови

определяется наибольшая концентрация остеокальцина и инсулинподобного фактора роста (ИФР), а уровень эстрогенов у девочек достигает нормативных величин взрослой женщины [7]. Максимальный прирост костной массы человека происходит в возрасте с 10 до 17 лет и достигает 30–40 %. Период полового созревания в силу высокой интенсивности ростовых и перестроечных процессов является наиболее чувствительным к воздействию неблагоприятных эндо- и экзогенных факторов, и у девочек под влиянием факторов риска развивается гормональный дисбаланс, смещается возраст менархе, наблюдается нарушение менструальной функции, что ведет соответственно к различным патологическим процессам в репродуктивном возрасте [6; 7].

Возраст, с которого наблюдается потеря костной массы, точно не определен, данные многочисленных исследований позволяют отнести его к третьему десятилетию у лиц обоего пола. У женщин динамика этого процесса более сложная. До начала периода менопаузы костная масса снижается примерно на 0,7–1,3 % в год, в перименопаузальном возрасте скорость потери костной массы растет экспоненциально, и наиболее высока она в первые годы постменопаузы. Средняя скорость потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в первые 5–10 лет постменопаузы составляет 2 % в год, в дальнейшем уменьшается до 1 % в год [8; 9].

Одним из показателей уровня обменных процессов в органе является степень его кровоснабжения. В кости кровоток регистрируется на уровне 3 мл/мин на 100 г ткани, что близко по уровню кровотока в покоящейся скелетной мышце. Если учесть, что значительную часть костного матрикса составляют неорганические соли, величина кровотока, рассчитанная на массу активных костных клеток, будет в 10 раз выше [10]. По оценкам, доля кровотока в кости и костном мозге составляет 10 % от общего кровотока в теле взрослого человека. Высокий уровень обменных процессов в веществе кости обусловлен пористостью костного матрикса, благодаря которой создается большая площадь контактов микроциркуляторного русла с межклеточной жидкостью [11].

Показателем метаболической активности костной ткани являются продолжающиеся в течение всей жизни процессы активной перестройки и постоянного обновления костных структур. Так, по данным L. V. Avioli, ежегодно перестраивается до 4 % костного вещества, а за 10–15 лет жизни взрослого человека обновляется половина массы его скелета [1; 12].

Обмен костной ткани, определяющий ее структурно-функциональные характеристики, находится под гормональным контролем, и особое место отводится роли половых гормонов, в частности эстрогенам. Изменения гормонального статуса, происходящие в течение всей жизни жен-

щины — препубертатного, пубертатного, репродуктивного и впоследствии перименопаузального и менопаузального периодов, оказывают выраженное влияние на состояние органов и систем организма, в том числе и на костную ткань. Связь между дефицитом эстрогенов и остеопорозом была продемонстрирована еще в работах F. Albright более 60 лет назад [1].

Несмотря на наличие многочисленных публикаций в литературе последних лет, посвященных проблемам остеопороза, остаются практически неизученными изменения костной системы во время беременности. Первое сообщение в литературе об остеопорозе при беременности было опубликовано в 1948 г. F. Albright и E. C. Reifenstein [13], которые наблюдали резкую аггравацию картины заболевания у юной первородящей на фоне имеющегося идиопатического остеопороза. В настоящее время вопрос о развитии остеопенических осложнений во время беременности остается малоизученным.

В патогенетических механизмах развития ОП во время беременности играют роль многочисленные факторы, воздействующие на перестройку костной ткани. Особую роль в метаболизме костной ткани играет перестройка нейрогуморальной системы, предполагающая наличие некоторого сложного механизма, удерживающего кальций в кровотоке во время беременности и тем самым препятствующего потере костной ткани [1; 14].

Процесс ремоделирования костной ткани представляет собой сложное синхронное взаимодействие в структурной единице костной ткани (остеоне) трех видов клеток — остеоцитов, остеокластов и остеобластов [1]. Учитывая, что эстрогенные рецепторы имеются и на остеобластах, и на остеокластах, механизм воздействия эстрогенов на ремоделирование костной ткани остается не до конца ясным. Так, клетки остеобластов *in vitro* на стимуляцию эстрогенами отвечают продукцией ИФР, стимулирующих гормон роста, и остеокальцина, что способствует формированию костей. Защитный эффект эстрогенов на костную ткань реализуется через стимуляцию кальцитонина, ингибирующего остеокласты, а также посредством снижения чувствительности рецепторов костной ткани к паратиреоидному гормону, который стимулирует остеокласты. Эстрогены также могут подавлять продукцию интерлейкина-6, что ведет к снижению активности остеокластов [15]. Вследствие снижения уровня эстрогенов наблюдается повышенное вымывание кальция из кости, что сопровождается повышением уровня сывороточного кальция. Предполагается также, что эстрогены могут оказывать прямое влияние на активный метаболит витамина D, который ответственен за реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию его из кишечника [15; 16].

В костной ткани также выявлены рецепторы к прогестерону, тестостерону. Роль андрогенов несомненна: у мужчин костная масса выше, чем у женщин, и картина ОП у них развивается гораздо реже и позже. Что касается прогестерона, то с возрастом повышается частота недостаточности лютеиновой фазы и ановуляторных циклов, снижается фертильность, т. е. отмечается недостаточная продукция данного гормона, и большинство авторов связывают именно с началом четвертого десятилетия жизни начало снижения пика костной массы. Ярким примером влияния эстрогенов и прогестерона на метаболизм костной ткани является тот факт, что МПКТ у женщин, принимающих оральные контрацептивы, выше, чем у не принимавших их [15].

Приспособительные изменения материнского организма во время беременности, а также рост и развитие плода требуют комплексной интеграции всех систем, в частности эндокринной. В настоящее время установлено, что синтез гонадотропинов (фоллитропина и лютропина) угнетается посредством механизма отрицательной обратной связи вследствие продукции эстрогенов и прогестерона, а синтез кортикотропина, тиротропина, соматотропина существенно не меняется [14; 17].

Вероятно, одной из точек приложения эстрогенов и прогестерона является и поддержание кальциевого гомеостаза. Биологическая роль стероидных гормонов в развитии беременности велика, а многостороннее их влияние на организм матери еще недостаточно изучено. Задержка кальция и фосфора при беременности необходима не только для минерализации скелета плода и создания запасов кальция для последующей лактации, по-видимому, определенную роль данный процесс играет и в сохранении костной ткани самой женщины [18].

В изменении метаболизма костной ткани при беременности важную роль играют увеличение объема внеклеточной жидкости, изменение белкового состава крови, увеличение скорости клубочковой фильтрации, трансплацентарный перенос кальция [19]. Организм матери, вероятно, может адаптироваться к возрастающей потребности в кальции посредством увеличения резорбции кости и уменьшением ее формирования за счет интенсификации абсорбции кальция из кишечника и уменьшения экскреции кальция с мочой. Увеличение абсорбции кальция из кишечника обеспечивается активизацией витамина D вследствие повышения количества эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена при беременности и пролактина при лактации. В связи с повышением уровня экскреции кальция с мочой при беременности это состояние рассматривается как физиологическая гиперкальциурия [19; 20].

Активный метаболит витамина D —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , проникая в энтероциты, ускоряет синтез

кальцийсвязывающего белка кальбиндина, который способствует диффузии кальция из просвета кишечника, а также активирует кальцийзависимую АТФ-азу, за счет которой осуществляется транспорт кальция [21; 22]. С ранних сроков беременности концентрация указанного метаболита витамина D в сыворотке крови повышается, и в литературе есть указания на стимулирующее влияние на процессы его выработки эстрогенов, прогестерона и плацентарного лактогена, которые также потенцируют его действие на уровне энтероцитов [23]. В последнем триместре беременности, когда происходит минерализация костей скелета плода и потребность в кальции резко возрастает, наблюдается увеличение концентрации свободного  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Дефицит витамина D приводит к снижению усвоения кальция на 90 % и фосфора на 60 %, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии дефицита данного витамина на состояние костной ткани. Уменьшение поступления витамина D в организм матери сопровождалось более высокой скоростью потери костной ткани [24]. Синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  активируется под влиянием пролактина, а также соматотропного гормона гипофиза, концентрация которых при беременности значительно возрастает. Соматотропный гормон индуцирует синтез ДНК в остеобластах и соответственно оказывает прямое стимулирующее действие на образование белкового матрикса кости [25], что приобретает, вероятно, особое значение при беременности, когда происходит интенсификация кальциевого обмена.

В литературе есть сведения, указывающие на повышение продукции катехоламинов по мере прогрессирования беременности, что может быть связано со снижением чувствительности сосудов к вазопрессорным веществам вследствие изменения функциональных свойств эндотелиальной выстилки сосудов [14]. Катехоламины, особенно в повышенных концентрациях, способствуют стимуляции синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который также принимает активное участие в регуляции метаболизма костной ткани. Секреция ПТГ паращитовидными железами повышается в ответ на низкую концентрацию ионизированного кальция в крови. Этот гормон — мощный стимулятор резорбции, он оказывает двухфазный эффект на формирование костной ткани. Путем активации аденилатциклазы ПТГ способствует росту клеток остеобластического ряда, которые могут, в свою очередь, опосредовать влияние ПТГ на остеокласты. Быстрое и выраженное повышение концентрации ПТГ ведет к стимуляции костной резорбции, тогда как интермиттирующее его введение приводит к угнетению апоптоза остеобластов и энтероцитов, увеличению продолжительности жизни этих клеток и их количества, а тем самым — и к повышению костеобразования [1].

По данным W. Khovidhunkit, S. Epstein (1998), у беременных наблюдается картина так называемого физиологического гиперпаратиреозидизма, что, по-видимому, способствует поддержанию кальциевого гомеостаза и уменьшению резорбции костной ткани при беременности. Имеются также сведения о значительном снижении концентрации ПТГ на протяжении всей беременности по сравнению с его уровнем у здоровых небеременных женщин. По другим данным, в первой половине беременности уровень ПТГ снижается и постепенно увеличивается во второй ее половине [20].

Э. А. Щербавской, Б. И. Гельцер (2003) установлена корреляционная зависимость между сроком беременности и концентрацией ПТГ в крови. Эти авторы указывают на снижение среднего уровня ПТГ у здоровых беременных по сравнению с небеременными. Вероятно, причиной снижения уровня ПТГ при беременности может быть выход кальция в кровеносное русло как транспортирующую среду при имеющемся общем дефиците кальция [26; 27].

При недостаточности ПТГ или дефиците витамина D, алиментарном дефиците кальция, заболеваниях кишечника может наблюдаться отрицательный кальциевый баланс, который не компенсируется всасыванием кальция в кишечнике, и восстановление содержания кальция во внеклеточной жидкости в данном случае возможно за счет усиления резорбции костной ткани и прогрессирования остеопении [28]. Резорбции подвергаются в основном метаболически активные трабекулярные кости, и потеря костной массы происходит преимущественно в осевом скелете. Активность остеокластов при этом не меняется, в связи с чем в первой половине беременности резорбция кости существенно не отражается на ее архитектонике. По мере прогрессирования беременности резорбция кости подавляется эстрогенами и кальцитонином (КТ) [29].

Кальцитонин ингибирует развитие и активность остеокластов и способствует их апоптозу [30]. Наблюдается усиление продукции КТ с достижением максимальных значений к середине беременности. Вероятно, гиперпродукция КТ может быть одной из причин развития гипокальциемии у беременных и послеродовой гипокальциемии. По-видимому, повышение уровня КТ в данном случае является защитным механизмом, направленным на предупреждение разрушения костной ткани; КТ способствует подавлению выхода кальция из костных клеток, переводя его в связанное состояние, тем самым поддерживая процессы формирования костной ткани [31]. Недостаточная выработка КТ вследствие снижения функциональной активности С-клеток щитовидной и паращитовидной желез может привести к угнетению синтеза кальцийсвязывающего белка и выраженной гипокальциемии, что, вероятно,

играет роль в развитии остеопении и других нарушений обмена кальция во время беременности.

На процессы ремоделирования костной ткани определенный эффект оказывают также простагландины, количество которых уменьшается при активизации катехоламинов, в частности, это касается выработки простагландина E (ПГЕ), который является потенциальным стимулятором костного формирования [19]. Экспериментальными исследованиями выявлено, что под воздействием ПГ возрастает как костная резорбция, так и формирование кости, но баланс в целом остается четко положительным. Первичный ПГЕ2 *in vitro* вырабатывается остеобластами и влияет как на остеобласты, так и на остеокласты; изолированные остеокласты в культуре ингибируют ПГЕ2. Под воздействием ПГЕ происходит также стимуляция синтеза коллагена и секреция ИФР остеобластными клетками [29].

Влияние простагландинов на состояние костной ткани требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в настоящее время не существует достаточно четких представлений о метаболизме костной ткани во время беременности. У здоровых беременных резерв компенсаторно-приспособительных механизмов для поддержания кальциевого гомеостаза и защитных реакций организма для сохранения костной массы достаточно широк, но, несмотря на их наличие, общий уровень кальция в организме беременных снижается приблизительно на 8 % по сравнению с таковым у небеременных [32]. Актуальность изучения метаболизма костной ткани при беременности обуславливается также имеющимися в литературе данными, свидетельствующими о взаимосвязи между различными осложнениями беременности на фоне нарушения кальциевого гомеостаза и последующим развитием ребенка [33; 34].

Изучение патогенетических механизмов развития патологии костной ткани во время беременности определяется необходимостью разработки рациональных диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на уменьшение риска возникновения остеопенических осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по остеопорозу* / Под ред. Л. И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. — 524 с.
2. Дубоссарська Ю. О. Діагностика стану кісткової тканини у жінок // ПАГ. — 1999. — № 3. — С. 106-107.
3. Лукьянова Е. М., Омельченко Л. И. Вторичный остеопороз у детей // Doctor. — 2004. — № 1. — С. 10-13.
4. Карнацький В. М. Хвороби кістково-м'язової системи: стан проблеми в Україні та Європі // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 7-8. — С. 139-141.
5. Игнатъев А. М., Бацуля Л. А. Комплексная терапия болевого синдрома при остеопении и остеопорозе // Вісн. мор. медицини. — 2005. — № 4 (31). — С. 34-40.

6. Цаболова И. К. Костная минеральная плотность у девочек в процессе становления менструального цикла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Рос. акад. последипломного образования. — М., 2003. — 23 с.
7. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study of 574 healthy females 10–24 years of age / J. P. Sabatier, G. Guaydier-Souguieres, D. Laroche et al. // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 141-148.
8. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women / R. D. Chapurlat, P. Garnero, E. Sornay-Rendu et al. // *Osteoporosis Int.* — 2000. — Vol. 11 (6). — P. 493-498.
9. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan Health Study / M. F. Sowers, M. Crutchfield, R. Bandekar et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1134-1140.
10. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. — М.: Медицина, 1976. — 463 с.
11. Омельяненко Н. П. Интерстициальное пространство костного вещества // Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — С. 13-20.
12. Avioli L. V. Senile and postmenopausal osteoporosis // *Adv. Internat. Med.* — 1976. — Vol. 21. — P. 391-415.
13. Albright F., Reifstein E. C. The parathyroid glands and metabolic bone disease. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1948. — P. 41-48.
14. Неотложное акушерство / Под ред. Г. К. Степанковской, Б. М. Венцовского. — К.: Здоров'я, 1994. — 560 с.
15. Краснопольский В. И., Рубченко Т. И., Писаревская М. А. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин // Проблемы репродукции. — 1988. — № 3. — С. 14-20.
16. Yuan-lin Dong, Wimalawansa S., Yallampalli C. Effects of steroid hormones on calcitonin gene-related peptide receptors in human myometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — N 2. — P. 466-472.
17. Эндокринология / Под ред. Б. А. Зелинского. — Одесса: ОКФА, 2000. — С. 154-159.
18. Морэ Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности // XIV Европейский конгресс акушеров-гинекологов. Испания, Гранада, 1999. — С. 43.
19. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности // Рос. мед. вести. — 2003. — № 2. — С. 28-33.
20. Khovidhunkit W., Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // *Osteoporosis Int.* — 1996. — N 6. — P. 345-354.
21. Feldman E. D., Glorieux F. H., Pike J. W. Vitamin D. — San Diego (California): Academic press, 1997. — 1210 p.
22. Repke J. T. Calcium homeostasis in pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 37. — P. 59-65.
23. Быстрицкая Т. С., Волкова Н. Н. Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности // Акуш. и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 20-21.
24. Танаков А. И., Айламазян Э. К. Обмен кальция во время беременности // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1996. — № 4. — С. 32-37.
25. Gundberg C. M. Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin // *J. Clin. Ligand Assay.* — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 2. — P. 128-138.
26. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2003. — № 1. — С. 14-18.
27. McKane W. R., Khosla S., Egan K. S. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1699-1703.
28. Майкл Ф. Холик, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс. Патология костной ткани и нарушения минерального обмена // Внутренние болезни. — М.: Медицина, 1997. — Т. 9. — С. 348-371.
29. Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон Ш. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — М.: БИНОМ, 2000. — 558 с.
30. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells / L. C. Hofbauer, S. Khosla, C. R. Dunstan et al. // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 4367-4370.
31. Држевецкая Ю. М. Кальцитонин и родственные ему пептиды // Сов. медицина. — 1998. — № 8. — С. 28-31.
32. Challis J. R. G., Lye S. J. Parturition // *The physiology of reproduction.* — New York: Raven Press, 1994. — 1210 p.
33. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода при осложненной гестозом беременности // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 1. — С. 10-15.
34. Климовицкий В. Г. Механизмы формирования патологического уровня обменных процессов у беременных, родивших детей с врожденными пороками костно-мышечной системы // Медико-социальные проблемы семьи. — 1996. — Т. 1. — № 1. — С. 103-108.