

© Щербавская Э. А., Гельцер Б. И., 2003

Э. А. Щербавская., Б. И. Гельцер

КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток, РФ

Проведено определение взаимосвязи нарушений кальций-фосфорного обмена у беременных женщин и новорожденных и оценена эффективность Кальций-D₃ Никомеда для их профилактики и коррекции. При этом установлено, что у детей, родившихся от матерей с пониженным содержанием ионизированного кальция в крови, наблюдаются минимальные концентрации ионизированного кальция. У новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, нарушения кальций-фосфорного обмена более выражены, чем у новорожденных от здоровых матерей. Результаты исследования свидетельствуют, что в группы повышенного риска по нарушению кальций-фосфорного обмена и D-гиповитаминозу следует отнести здоровых беременных при наличии симптомов кальциевой недостаточности и беременных с гестозами, а также рожденных ими детей. Применение Кальций- D₃ Никомеда в течение 2 месяцев до предстоящих родов в дозе 2500 мг кальция карбоната и 400 МЕ холекальциферола в сутки патогенетически обосновано, благотворно влияет на показатели кальций-фосфорного обмена у матери, плода и новорожденно-го, способствует профилактике рахита у детей первого года жизни.

Relation between calcium-phosphorus metabolism disorders in pregnant women and in neonates and Calcium-D₃ Nicomed efficacy for their correction and prophylaxis were studied. Authors showed that neonates born by mothers with low blood concentration of ionized calcium had minimal concentration of ionized calcium. Neonates born by mothers with history of gestosis had more significant disorders of calcium-phosphorus metabolism than neonates born by healthy mothers. The results of examination show that both healthy pregnant women with signs of calcium deficiency and pregnant women with gestosis and their children must be estimated as risk group of calcium-phosphorus metabolism disorders an vitamin-D-deficiency development Calcium-D₃-Nicomed (2500 mg of calcium and 400 IE of D₃) usage during 2 months before delivery is pathogenetically proved, has beneficial influence upon calcium-phosphorus metabolism parameters of mother, fetus and neonate and assists to rickets prophylaxis in infants.

В силу особенностей гормональной регуляции, витаминного обмена при беременности создаются предпосылки к нарушению кальций-фосфорного обмена и гиповитаминозу D. У беременных с гестозами изменения минерального обмена могут быть еще более выражены и неблагоприятно сказываться на развивающемся плоде, что в ряде случаев приводит к рождению детей с симптомами недостаточной минерализации костной ткани, к которым относят увеличение размеров большого родничка (более 2,5 × 3 см), незаращение малого родничка, расхождение свыше 0,5 см одного или нескольких швов черепа, очаги остеомалации его костей. В отдельных случаях наблюдалось рождение детей с признаками рахита – обширными очагами размягчения костей черепа, мягкостью и податливостью костей грудной клетки, нерезко выраженными «четками» [1]. У детей, родившихся от

женщин, перенесших поздние токсикозы, выявлена большая частота выявления признаков недостаточной минерализации (35,7 ± 2,4%), чем у детей, родившихся от здоровых женщин (7,8 ± 1,2%). Дети, родившиеся от матерей с токсикозом, более склонны к заболеванию рахитом [2].

Секреторные расстройства С-клеток щитовидных и паращитовидных желез у беременных женщин в определенной степени способствуют развитию различных отклонений в показателях кальций-фосфорного и D-витаминного видов обмена у плода, нередко проявляющихся гипокальциемией и нарушением процесса минерализации костной ткани [13]. Доказано повышение уровня кальцитонина (КТ) у беременных женщин, что является защитным механизмом, предохраняющим костную ткань от разрушения, и приводит к гипокальциемии у женщин. Гиперпро-

дукция КТ у матери (в связи с хорошим трансплацентарным переходом) приводит в отдельных случаях к повышению его уровня у плода и является дополнительным фактором, ведущим к развитию кальциевой недостаточности у детей в периоде новорожденности. Наименьший уровень кальциемии совпадает по времени с максимальными показателями КТ в плазме крови новорожденных. В результате этого тормозится резорбция оксиапатита костей и увеличивается депонирование кальция в органическом матриксе костной ткани, что ведет к развитию кальциевой недостаточности у детей в периоде новорожденности [8].

Снижение активности паратиреоидного гормона (ПТГ) при беременности на фоне абсолютной гипокальциемии еще более нарушает кальций-фосфорное равновесие в организме, так как приводит к уменьшению выработки в почках активных метаболитов витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), контролирующих усвоение кальция в организме, и сочетается с преимущественным образованием в почках менее активной формы витамина D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) у матери и новорожденного, уменьшением усвоения кальция и развитием у них гипокальциемии [14]. Гормональные сдвиги во время беременности могут проявляться не только угнетением функции паращитовидных желез, но и в отдельных случаях активацией их с повышением уровня ПТГ в крови у матери, предупреждающим дальнейшее развитие кальциевой недостаточности в организме. Функциональный гиперпаратиреоз может быть следствием дефицита витамина D в организме, так как ПТГ трансплацентарно переходит к плоду, у последнего также повышается его уровень в крови, что ведет к гипоплазии щитовидных желез, развитию гипокальциемии у новорожденных с клиническими проявлениями нарушения минерализации костной ткани [3].

Принимая во внимание важную роль плаценты в регуляции обмена витамина D и кальция между организмом матери и плода, ее прямое участие в синтезе $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, можно допустить, что гиповитаминоз у беременных связан с существенными морфофункциональными изменениями в плаценте, нередко наблюдаемыми при поздних токсикозах. Нарушаются функции плаценты (дыхательная, питательная, выделительная, защитная, гормональная), что приводит к снижению интенсивности обменных процессов, изменению проницаемости плацентарного барьера для некоторых веществ, в частности, витаминов и минеральных солей, что ведет к нарушению развития органов и систем плода, в том числе и костной системы [5].

Последние исследования показали эффективность сочетанной терапии солями кальция и витамином D для достижения лучшего эффекта в профилактике и лечении нарушений кальций-фосфорного обмена при беременности. Данный подход позволяет потенцировать их свойства, а также снижать частоту и выраженность побочных эффектов [9]. Кроме этого, показанием для терапии у беременных является еще и

дефицит витамина D₃. Одним из таких комбинированных препаратов является Кальций-D₃ Никомед, содержащий в одной таблетке 1250 мг кальция карбоната (500 мг кальция элемента) и 200 МЕ холекальциферола (витамин D₃). Применение Кальций-D₃ Никомеда приводит к повышению в сыворотке крови уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, усиливает кишечную абсорбцию кальция и способствует его включению в кристаллическую решетку гидроксиапатита [7].

Целью исследования явились определения взаимосвязи нарушений кальций-фосфорного обмена у беременных женщин и новорожденных и оценка эффективности Кальций-D₃ Никомеда для их профилактики и коррекции.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 90 беременных женщин в возрасте от 20 до 34 лет (в среднем $25,5 \pm 0,9$ лет) в сроке беременности 39—40 недель. Все беременные были ранжированы на 3 группы. В 1-ю группу включено 30 здоровых женщин, у которых беременность протекала без осложнений и закончилась своевременными родами через естественные родовые пути рождением здоровых детей, во 2-й группе было 30 женщин с гестозом I степени, 3-я группа состояла из 30 беременных с гестозом I степени, которые принимали Кальций-D₃ Никомед в течение 2 месяцев до предстоящих родов в дозе 2500 мг кальция карбоната и 400 МЕ холекальциферола в сутки. Доза препарата была подобрана в соответствии с физиологической потребностью беременной женщины в кальции, которая составляет 1200—1500 мг/сут [12]. Лечение проводили под контролем уровня кальция и фосфора в крови. В каждой группе количество первородящих приблизительно соответствовало числу повторнородящих. Общее количество беременностей не превышало 3. Диагноз токсикоза устанавливали в соответствии с классификацией, утвержденной ВОЗ. Степень тяжести гестоза определяли по шкале Виттлингера [6].

Анализ клинических наблюдений, проведенных у беременных, показал, что за 2—3 месяца до родов в клинической картине у 17,9% здоровых беременных и у 48,5% женщин с поздними токсикозами появляются неспецифические симптомы кальциевой недостаточности.

Исследование параметров кальций-фосфорного обмена проведено у 90 новорожденных (42 мальчика и 48 девочек) от наблюдаемых женщин, которые были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 30 новорожденных от матерей с нормально протекающей беременностью. Все дети были доношенными, родились в сроке гестации 39—40 недель, при рождении оценка по шкале Апгар была 8—9 баллов. Ранний неонатальный период протекал у них без осложнений, средняя масса тела при рождении составила 3420 ± 23 г. 2-я группа была сформирована из 30 новорожденных от женщин с гестозом I степени,

не получавших Кальций-D₃ Никомед. В 3-ю группу вошли 30 новорожденных от женщин с поздними токсикозами I степени, принимавших в течение 2 месяцев до родов Кальций-D₃ Никомед в дозе 2500 мг кальция карбоната и 400 МЕ холекальциферола в сутки.

У всех новорожденных в первые сутки в сыворотке крови производили определение общего кальция, ионизированного кальция и фосфора комплексометрическим методом на биохимическом анализаторе электролитов фирмы «Green Master Plus» (Швейцария) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «LACHEMA» (Чешская Республика). Нормальное содержание общего кальция в сыворотке крови составляет 2,25–2,75 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,1–1,3 ммоль/л, для новорожденных — соответственно 1,88–3,48 ммоль/л и 1,43–1,53 ммоль/л. Содержание фосфора в сыворотке крови в норме составляет 0,81–1,48 ммоль/л, норма для новорожденных — 1,13–2,78 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), среднеквадратического отклонения, критерия Стьюдента (t), коэффициента линейной корреляции (r) на персональном компьютере IBM.PC по программам, разработанным в пакете EXSEL 2000, с использованием библиотеки статистических функций.

Результаты и их обсуждение

Изучение биохимических показателей сыворотки крови выявило, что у новорожденных от здоровых матерей в 1-е сутки уровень общего кальция в целом по группе не отличался от нормы (2,66 ± 0,09 ммоль/л) (см. таблицу). У 13% новорожденных 1-й группы уровень общего кальция был ниже нормы (1,85 ± 0,01 ммоль/л) и у их матерей выявлено значительное снижение этого показателя (2,1 ± 0,04 ммоль/л). Эти женщины имели выраженные симптомы кальциевой недостаточности. Во 2-й группе новорожденных выявлено достоверное снижение уровня общего кальция (2,30 ± 0,04 ммоль/л) по сравнению с 1-й группой (p < 0,001). У 21,7% новорожденных содержание общего кальция было ниже нормы (1,81 ± 0,01 ммоль/л), у их матерей этот показатель составил 2,0 ± 0,03 ммоль/л.

При определении ионизированного кальция у новорожденных от здоровых матерей его уровень

находился в пределах нормы (1,51 ± 0,02 ммоль/л), при этом нами обнаружено значительное снижение уровня ионизированного кальция у 17,4% детей (1,40 ± 0,02 ммоль/л) и у их матерей также выявлена гипокальциемия (0,94 ± 0,02 ммоль/л). Выявлены достоверные различия по содержанию ионизированного кальция новорожденных от здоровых матерей и новорожденных от матерей с поздними токсикозами, у которых в целом по группе он был в нормальных пределах (1,51 ± 0,02 и 1,45 ± 0,02 ммоль/л соответственно, p < 0,05). У 34,8% новорожденных 2-й группы уровень этого показателя был ниже нормы (1,36 ± 0,03 ммоль/л), у их матерей отмечались выраженная гипокальциемия (0,86 ± 0,01 ммоль/л) и симптомы кальциевой недостаточности.

Нами выявлена четко выраженная прямая корреляционная связь между уровнем ионизированного кальция в крови беременной женщины и его концентрацией в крови новорожденных (r = + 0,81; p < 0,001). При этом установлено, что у детей, родившихся от матерей с пониженным содержанием ионизированного кальция в крови, наблюдаются минимальные концентрации ионизированного кальция.

Как показало проведенное исследование, средний уровень неорганического фосфора в 1-й группе новорожденных составил 1,99 ± 0,08 ммоль/л. У новорожденных 2-й группы отмечено достоверное снижение содержания фосфора в крови по сравнению с 1-й группой (1,58 ± 0,07 ммоль/л, p < 0,001). У всех детей концентрация неорганического фосфора не выходила за пределы нормы.

В педиатрической практике внимание исследователей привлекает неонатальная гипокальциемия. Накопление кальция в костях плода ускоряется на последних неделях беременности, что может вызвать гипокальциемию у плодов от здоровых матерей, особенно при преждевременных родах. Неонатальная гипокальциемия характеризуется снижением уровня общего кальция в крови плода до 1,75 ммоль/л и ионизированного кальция менее 0,80 ммоль/л. В большинстве случаев содержание ионизированного кальция нормализуется в первую неделю жизни. Обычно у новорожденных нормокальциемия устанавливается через 48 ч после рождения, однако у новорожденных от матерей с поздними токсикозами гипокальциемия сохраняется значительно дольше [4].

В группе новорожденных от матерей с гестозом выявлено достоверное снижение уровней общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови по сравнению с новорожденными от здоровых матерей. Нормализация указанных нарушений наступала только после введения в организм препарата кальция и витамина D. Именно с нарушением обмена витамина D и образования его активных метаболитов в организме в настоящее время связывают возникновение различных изменений кальций-фосфорного обмена и минерализации костной ткани у новорожденных [10].

Таким образом, результаты наших наблюдений свидетельствуют, что антенатальная специфическая

Таблица

Показатели кальций-фосфорного обмена у наблюдаемых новорожденных

Группы новорожденных	Общий Са, ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л	P, ммоль/л
1-я (n = 30)	2,66 ± 0,09*	1,51 ± 0,02*	1,99 ± 0,08*
2-я (n = 30)	2,30 ± 0,04*	1,45 ± 0,02**	1,58 ± 0,07**
3-я (n = 30)	2,77 ± 0,08	1,52 ± 0,02	2,05 ± 0,08

p < 0,05; * при сравнении показателей у детей 1-й и 2-й групп, ** при сравнении показателей у детей 2-й и 3-й групп.

профилактика рахита должна проводиться дифференцированно с учетом групп риска беременных по D-гиповитаминозу, в которые следует выделить здоровых беременных при наличии неспецифических симптомов кальциевой недостаточности и дефицита витамина D в организме, а также беременных с поздними токсикозами.

Изучение биохимических показателей сыворотки крови новорожденных выявило, что у плодов рожениц с гестозом I степени, получавших Кальций-D₃ Никомед, основные показатели кальций-фосфорного обмена приближались к таковым у плодов здоровых рожениц, в то время как у плодов рожениц с поздними токсикозами I степени, не получавших Кальций-D₃ Никомед, отмечались заметные нарушения кальций-фосфорного обмена (см. таблицу).

В целом по 3-й группе новорожденных среднее значение общего кальция в крови достоверно превышало его уровень во 2-й группе новорожденных ($2,77 \pm 0,08$ и $2,30 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) и не отличалось от показателей 1-й группы группы ($2,66 \pm 0,09$ ммоль/л, $p > 0,05$). Концентрация ионизированного кальция в крови также была достоверно выше в 3-й группе новорожденных по сравнению со 2-й группой ($1,52 \pm 0,02$ и $1,45 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$) и существенно не отличалась от значений в 1-й группе ($1,51 \pm 0,02$ ммоль/л, $p > 0,05$). Уровень неорганического фосфора в 3-й группе новорожденных выше ($2,05 \pm 0,08$ ммоль/л), чем во 2-й группе ($1,58 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,001$). По этому показателю достоверных различий между 1-й и 3-й группами новорожденных не выявлено ($1,99 \pm 0,08$ и $2,05 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости дополнительного введения препаратов кальция и особенно витамина D, как мощного регулятора кальций-фосфорного гомеостаза в организме матери и плода. Назначение препаратов витамина D беременным женщинам способствует увеличению его количества в плаценте. Исследованиями последних лет показано, что между обеспеченностью организма беременной женщины витамином D, концентрацией его активных метаболитов в пуповинной крови и в крови новорожденных имеется четко выраженная корреляция: у новорожденных, родившихся от матерей с пониженным содержанием 25-гидроксиголекальциферола в сыворотке крови, наблюдаются низкие концентрации этого метаболита. Такая корреляция объясняется трансплацентарным переходом витамина D и его активных метаболитов [11].

Итак, прием препаратов кальция (1000 мг/сут элементарного кальция) в сочетании с витамином D (400 МЕ/сут) в последние 2 месяца беременности патогенетически обоснован, благотворно влияет на показатели кальций-фосфорного обмена у матери, плода и новорожденного, способствует профилактике рахита у детей первого года жизни. Антенатальное

назначение препарата Кальций-D₃ Никомед в указанных дозах, по нашим данным, отрицательно не влияло на течение беременности и родов — не наблюдалось увеличения случаев травматизации половых путей у матери. Не выявлено также отрицательного воздействия дородовой профилактики рахита на состояние здоровья новорожденных — не было случаев развития повышенной чувствительности к этому витамину у детей и D-витаминной интоксикации, не отмечено учащения случаев нарушения мозгового кровообращения, краниостеноза, микроцефалии.

1. Выявлена взаимосвязь нарушений кальций-фосфорного обмена у беременных женщин и родившихся у них детей — у новорожденных от матерей с пониженным содержанием кальция в крови наблюдаются минимальные концентрации кальция в крови; у новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, нарушения кальций-фосфорного обмена более выражены, чем у новорожденных от здоровых матерей.

2. В группы повышенного риска по нарушению кальций-фосфорного обмена и D-гиповитаминозу следует отнести здоровых беременных при наличии симптомов кальциевой недостаточности и беременных с гестозами, а также рожденных ими детей. Этот контингент беременных женщин и новорожденных нуждается в диспансерном наблюдении, включающем тщательное проведение комплексных мер антенатальной профилактики рахита.

3. Кальций-D₃ Никомед является эффективным средством для патогенетической профилактики и терапии нарушений кальций-фосфорного обмена у беременных женщин и новорожденных. Применение Кальций-D₃ Никомеда в течение 2 месяцев до предстоящих родов в дозе 2500 мг кальция карбоната и 400 МЕ холекальциферола в сутки нормализует кальций-фосфорный обмен у матери и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрицкая Т. С., Волкова Н. Н. // Акушерство и гинекология. — 1999. — №4. — С. 20–21.
2. Коржова В. В., Ахмерова А. Д., Данкова Т. Г. // Стоматология. — 1992. — Т. 71, № 3/6. — С. 28–31.
3. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. И. и др. // Педиатрия. — 1990. — № 1. — С. 36–40.
4. Набухотный Т. К., Павлюк В. П., Подлесный А. Е. // Вопр. охр. матер. и детства. — 1990. — Т. 35, № 11. — С. 18–21.
5. Сидорова И. С. Поздний токсикоз. — М., 1996.
6. Справочник по акушерству и гинекологии / Под ред. Г. К. Степанковой. — Киев, 1997.
7. Шаповаленко С. А. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 46–48.
8. Alam A. S. M., Bax C. M. R., Shankar V. S. // J. Endocrinol. — 1993. — Vol. 136. — P. 7–15.
9. Dawson-Hughes B. // Osteoporosis Int. — 1998. — Vol. 8. — Suppl. — P. 30–34.

10. *Evans J. R., Allen A. S., Stinson D. A. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 115, № 5. — P. 785–786.*

11. *Feldman E. D., Glorieux F. H., Pike J. W. Vitamin D. — San Diego, 1997.*

12. *Fuleihan G. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2366–2372.*

13. *Gallacher J. C., Kinyamu H. K., Fowler S. E. // J. Bone Miner. Res. — 1998. — Vol. 13. — P. 475–482.*

14. *McKane W. R., Khosla S., Egan K. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1699–1703.*