

Изменения костного метаболизма во время беременности

Расширенный реферат статьи Sanz-Salvador L., Garcia-Perez M.A., Tarin J.J., Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture // Eur J Endocrinol, 2015, 172, 53–65.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Изменение плотности костной ткани и биохимических костных маркеров позволяет предположить, что беременность связана с ухудшением состояния костной системы матери. Весь метаболизм кальция направлен на формирование скелета плода, что обеспечивается плацентарными гормонами. Современный уровень знаний в области метаболизма костной ткани во время беременности значительно ограничен, но некоторые процессы изучены достаточно хорошо и не вызывают сомнений. Во время беременности наблюдается повышение уровня витамина D, паратиреоидный гормон плода и паратиреоидный гормон-подобный пептид поддерживают градиент кальция, обеспечивая гиперкальциемию у плода. Плацентарный гормон роста, уровень которого постепенно растет на протяжении всей беременности, может оказывать некоторый анаболический эффект либо непосредственно, либо за счет влияния на инсулиноподобный фактор роста 1. Во время беременности также наблюдается повышение уровня эстрогенов и пролактина, но их роль в регуляции костного метаболизма не изучена. Увеличение соотношения RANKL к остеопротегерину действует в кости в качестве дополнительного прорезорбтивного фактора. Увеличение костной резорбции может привести к остеопорозу и низкотравматичным переломам — упоминания об этом редко, но встречаются в литературе. Изменения костной ткани во время беременности рассматриваются как преходящие состояния и не являются фактором риска развития остеопороза в дальнейшем. В случае диагностирования низкотравматичных переломов рекомендуется покой, симптоматическая терапия и в некоторых случаях — ортопедические операции по показаниям. Эффективно применение антирезорбтивных препаратов, но потенциальный вред для плода ограничивает их применение.

Введение

Беременность является сложным периодом для костной системы матери, так как формирование скелета плода требует значительного количества кальция. Этот процесс становится особенно интенсивным на протяжении третьего триместра, когда происходит кальцификация и наиболее выраженный рост костей плода. Регуляторные механизмы, контролирующие метаболизм костной ткани во время беременности, на сегодняшний день изучены недостаточно, но не вызывает сомнения, что постоянный выход кальция из костей матери приводит к ухудшению состояния костной системы в отсутствие компенсаторных механизмов. При нарушении баланса костной резорбции и костеобразования беременность является крайне уязвимым периодом для костной ткани матери. В некоторых случаях, особенно при наличии исходной остеопении или интенсивной резорбции кости, может развиваться остеопороз или даже низкотравматичные переломы [1, 2]. Тем не менее снижение плотности костной

ткани во время беременности — временное явление, так как беременность сама по себе не является фактором риска постменопаузального остеопороза.

Целью данного обзора литературы является рассмотрение данных, касающихся метаболизма костей во время беременности, включая регуляторные механизмы, состояние костной ткани с точки зрения гистологии, денситометрии и биохимических маркеров. Также в завершение будут представлены единичные случаи остеопороза во время беременности.

Стратегии поиска литературы

Поиск литературы проводился в базе данных PubMed среди статей, опубликованных в период с 1990 г. по 20 марта 2014 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам: («беременность» ИЛИ «плацента») И («кость» ИЛИ «остеопороз» ИЛИ «гормон роста» ИЛИ «паратиреоидный гормон» ИЛИ «инсулиноподобный фактор роста» ИЛИ «паратиреоидный гормон подобный пептид» ИЛИ

«костные маркеры» ИЛИ «лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В» (RANKL) ИЛИ «остеопротегерин»). Поиск литературы проводился на английском, французском и испанских языках. В обзор включались статьи, касающиеся фундаментальных и клинических исследований в области метаболических изменений костной ткани во время беременности, клинические случаи или серии случаев остеопороза во время беременности.

Результаты поиска

Условиям поиска соответствовали 16 473 статей, из которых 1658 были проанализированы. В общей сложности 146 статей были выбраны для детальной оценки. В результате ручного библиографического поиска было добавлено 34 статьи. Для написания данного обзора литературы использовалась 101 статья.

Метаболизм костной ткани во время беременности

Во время беременности необходимо обеспечение адекватного тран-

Таблица. Клиническая картина и предрасполагающие факторы развития остеопороза во время беременности			
Характеристика выборки пациенток	Клиническая картина	Предрасполагающие факторы	Ссылка в списке литературы
24 пациентки с остеопорозом на фоне беременности	Боль в спине на поздних сроках или после родов (n = 18). Боль в бедре (n = 5) и лодыжке (n = 1)	Предшествующие заболевания, сопровождавшиеся потерей кальция. Остеопения	[2]
35 пациенток с остеопорозом на фоне беременности	Боль на поздних сроках беременности	Медикаментозная терапия или предшествующие заболевания, сопровождавшиеся потерей кальция. Остеопения, возможно, генетически обусловленная	[78]
11 женщин с остеопорозом на фоне беременности и переломом в среднем через месяц после родов	Болезненный низкотравматичный перелом поясницы (n = 10) или бедра и обеих кистей (n = 1). В 9 случаях переломы были сочетанные (от 2 до 5)	По крайней мере фактор риска у 9 женщин. Остеопороз до беременности: 3. Перелом до беременности: 7. Родственники первой степени, имеющие заболевания: 4. Курение: 4. ИМТ менее 20 кг/м ² : 5. Недостаточность витамина D	[93]
2 женщины с остеопорозом в бедренной кости на фоне беременности	Боль в бедре	Остеопения, возможно, генетически обусловленная	[81]
1 беременная женщина с остеопорозом и переломом нескольких позвонков	Острая боль в спине	Остеопороз, генетически обусловленный (LRP5 мутация)	[82]
1 беременная женщина с остеопорозом и переломом нескольких позвонков	Острая боль в спине в раннем послеродовом периоде	Выраженный остеопороз	[95]

сплацентарного переноса 30 г кальция, требующегося для минерализации скелета плода. Восемьдесят процентов поступающего в организм плода кальция приходится на третий триместр, когда трансплацентарный перенос кальция достигает 110–120 мг/кг в сутки [4]. Плод находится в состоянии постоянной гиперкальциемии, независимо от уровня кальция матери, что при неудовлетворительном регулировании метаболизма кальция может привести к декальцификации материнского скелета.

Витамин D

Концентрация 1-25-(ОН)₂-витамина D₃ (кальцитриола), активного метаболита витамина D, увеличивается во время беременности. Повышение уровня кальцитриола, наблюдающееся уже в первом триместре, продолжается до момента родов, достигая уровня, в несколько раз большего, чем до беременности [5, 6]. Почки матери, возможно, плацента, децидуальная оболочка и почки плода обеспечивают необходимую активность 1α-гидроксилазы. Тем не менее вклад экстра-почечных источников 1α-гидроксилазы имеет небольшое значение, что было продемонстрировано у пациенток с отсутствующими почками во время беременности [7].

Изменения в уровне витамина D сочетаются с улучшением кишечной абсорбции кальция, что сопровождается удвоением его количества. Данный адаптационный механизм помогает организму ма-

тери соответствовать потребностям плода в кальции. Можно спекулировать на тему, что повышение уровня витамина D приводит к более эффективной абсорбции кальция в кишечнике. Представляет интерес тот факт, что наблюдается высокая распространенность дефицита витамина D [8], включая популяцию беременных пациенток, в том числе в странах с обилием солнца [9]. В данном контексте можно предположить особую роль аналогов витамина D в увеличении влияния витамина D, минимизирующую патологическую гиперкальциемию [10]. Кроме того, аналоги витамина D могут ускользать от сдерживающих эффектов витамин D связывающего белка (VDBP), который, как и при других гиперэстрогеновых состояниях, увеличивается во время беременности [11]. Тем не менее данная гипотеза не была подтверждена в рамках исследований.

VDBP, помимо связывания 25 (ОН) витамина D и кальцитриола, во время беременности может утилизировать актин, связывать жирные кислоты, модулировать иммунные и воспалительные реакции [12]. VDBP определяется не только в сыворотке, но и в других биологических жидкостях. Обнаружение VDBP в слюно-влагалищном секрете [13] позволило предположить, что данный белок может быть регулятором гибели клеток и ремоделирования тканей, сопровождающих роды [14].

Роль витамина D в регуляции кишечного транспорта кальция требует уточнения. Исследования у беременных крыс с дефицитом витамина D и мышей с отсутствием рецепторов к витамину D показали, что абсорбция кальция в кишечнике была аналогичной группе контроля [15]. Результаты недавних работ на мышах продемонстрировали, что гипервитаминоз D у матери способен уменьшить прирост костной массы и минерализацию костей плода [16].

Паратиреоидный гормон и ПТГ-подобный пептид

Усиление всасывания кальция в кишечнике способствовало созданию гипотезы о возможной роли в этом процессе паратиреоидного гормона (ПТГ). Дополнительным аргументом, подтверждающим выдвинутую теорию, служила гипокальциемия беременных, объясняя гиперпаратиреоз матери как компенсаторный механизм, обеспечивающий плод необходимым уровнем кальция. Тем не менее в настоящее время известно, что гипокальциемия развивается в связи с физиологической гипоальбуминемией во время беременности, при которой уровень свободного (ионизированного) кальция, являющийся истинным регулятором секреции ПТГ, сохраняется в пределах нормальных значений [17]. Также не наблюдается никаких изменений в уровне фосфора, и тесты, проведенные с применением более современных и надежных методов иммунологического

анализа (сэндвич-радиоиммуноанализ или электрохемилюминесцентный анализ) демонстрируют некоторое снижение уровня ПТГ во время беременности и нормализацию его уровня после родов [18]. На примере мышинных моделей исключена роль ПТГ в увеличении концентрации кальцитриола во время беременности и восстановления костной массы после лактации [19].

Другим потенциально важным регулятором уровня кальция во время беременности является ПТГ-подобный пептид (ПТГПП) [17]. В связи с трудностями в проведении анализов, используемых для оценки уровня ПТГ-подобного пептида во время беременности, существовали разногласия относительно того, увеличивается ли уровень ПТГПП [20, 21] или остается неизменным [22]. Сложности в исследовании ПТГПП обусловлены экспрессией трех различных изоформ человеческого гена [23]. Каждая из этих изоформ может быть подвергнута отдельным посттрансляционным модификациям и метаболическому клиренсу. Использование специфических антител к различным эпитопам подтвердило неоднородность ПТГПП. Исследования на овцах показали, что именно центральная часть ПТГПП, а не аминокислотная область, обладает функциональной активностью во время беременности [24]. Понимание данной регионарной селективности, а также использование количественного радиоиммунного анализа повысило точность измерений. Не принимая во внимание данные, полученные на животных моделях, которые нельзя полностью экстраполировать на человека, на основании результатов большинства клинических исследований можно сделать вывод, что уровень ПТГПП увеличивается в конце беременности, при этом источником ПТГПП является организм матери (грудь, децидуальная оболочка, плацента, амнион, пуповина) и плода (паращитовидные железы) [17]. Точная роль ПТГПП в конце беременности не совсем ясна, но при чрезмерном повышении уров-

ня ПТГПП на фоне сопутствующего заболевания наблюдается патологическая гиперкальциемия [25].

Изменения в уровне фетального ПТГ и ПТГПП также играют косвенную роль в регулировании метаболизма материнской костной системы. Оба гормона участвуют в поддержании кальциевого плацентарного насоса. Роль кальций-чувствительного рецептора (CaSR) в установлении баланса между ПТГ и ПТГПП у плода была продемонстрирована на мышинных моделях [26]. На генетических моделях мышей была продемонстрирована решающая роль ПТГПП плода [27] и сопутствующее действие ПТГ плода [28] в инициации изменений уровня кальция крови.

Инсулиноподобный фактор роста-1 и плацентарный гормон роста

Во время беременности также меняется уровень ИФР-1. Изменения минимальны в первом и втором триместрах беременности, тогда как в третьем триместре наблюдается выраженное повышение уровня ИФР-1, который быстро снижается после родов [18, 22, 29]. Эти изменения происходят под влиянием плацентарного гормона роста (ПГР), который постепенно берет на себя контроль за синтезом ИФР-1 во второй половине беременности [30]. Плацентарный гормон роста является продуктом экспрессии гена GHV (GH2), в отличие от гипофизарного гормона роста, который является продуктом гена GHN (GH1) [31]. ПГР секретируется в синцитиотрофобластах начиная с 6-й недели беременности и постепенно заменяет гипофизарный гормон роста во время беременности [30, 32]. Плацентарный гормон роста определяется только в материнской крови и, как предполагается, оказывает влияние на доступность питательных веществ для плаценты. В проспективном клиническом исследовании была продемонстрирована статистически значимая зависимость между уровнем ПГР и ростом плода во время нормальной беременности [29]. Это может

быть опосредованно прямым аутокринным или паракринным влиянием или косвенным влиянием за счет изменения уровня ИФР-1 [33].

Другие регуляторы

Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерин (ОПГ)
Система, представленная RANKL (TNFSF11) и остеопротегерином (TNFRSF11B), рецептором-ловушкой RANKL, вызывает большой интерес. Оба белка принадлежат к суперсемейству белков фактора некроза опухоли (ФНО) и продуцируются остеобластами в костной ткани, в меньших количествах могут синтезироваться другими клетками [34]. Помимо наличия ряда системных эффектов в органах и тканях [35], оба белка оказывают мощное влияние на метаболизм костной ткани [36]. RANKL связывается с мембранными рецепторами RANK, приводя к активации, миграции и дифференцировке зрелых остеокластов — клеток, специализирующихся на резорбции кости [34]. Связывание ОПГ с RANKL препятствует взаимодействию RANKL с RANK и лимитирует остеокластогенез [37].

В недавних исследованиях особое внимание уделялось роли остеопротегерина во время беременности, его уровень остается без изменений на протяжении всей беременности, существенно увеличиваясь на последних сроках, удваиваясь наряду с парадоксальным усилением костной резорбции [38, 39]. Быстрое падение ОПГ после родов предполагает его плацентарное происхождение, что подтверждается высокой концентрацией ОПГ в мембранах плаценты [40]. В ряде работ были продемонстрированы колебания уровня RANKL, аналогичные изменениям уровня остеопротегерина [41, 42]. Тем не менее эти данные требуют осторожной интерпретации из-за методологической ошибки современных лабораторных наборов для оценки сывороточного уровня RANKL. Большинство коммерческих наборов измеряют уровень свободного RANKL, который сос-

тавляет 1/1000 от общего сывороточного уровня RANKL. Эта особенность объясняет тот факт, что некоторые исследователи сообщают о неопределяемом уровне RANKL практически у половины обследованных пациентов [43]. С аналогичными ограничениями можно столкнуться при использовании отношения RANKL/ОПГ вместо исследования RANKL.

Склеростин и фактор роста фибробластов 23

Участие остеобластов и остеоцитов в качестве активных регуляторов костного гомеостаза было показано в исследованиях на животных и у человека. Ситуация с остеоцитами представляет особый интерес, поскольку, в отличие от предыдущих гипотез, они проявили себя как многофункциональные клетки с ключевой ролью в механизмах, регулирующих гомеостаз костной ткани [44]. Остеоциты способны удалять и заменять свой перилакунарный матрикс — процесс, который был обозначен как «перилакунарное ремоделирование» и контролирующийся у мышей гормональными изменениями. Например, лактация сопровождается в остеоцитах увеличением лакунарной области [45]. На настоящий момент нет четкого понимания, принимает ли участие этот механизм в изменениях костной ткани у матери и плода во время беременности.

Склеростин секретируется остеоцитами, является ингибитором сигнального пути Wnt, который в свою очередь является мощным промоутером формирования костной ткани. Недавние исследования показали, что блокирование склеростина моноклональными антителами приводит к увеличению костной массы у женщин с остеопенией [46]. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) экспрессируется в основном остеобластами и остеоцитами, также оказывает влияние на костный метаболизм путем контроля уровня почечной экскреции фосфатов и уровня 1,25 дигидроксивитамина D₃ [47]. Встречаются отдельные упоминания о возможном участии

сигнального пути Wnt в развитии скелета плода. Недавнее скандинавское исследование [48] показало, что уровень склеростина был ниже у женщин на 30–32-й неделе беременности, чем в пуповинной крови на момент родов. При этом уровень минерализации костной ткани новорожденных, измеренный при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЕХА), был в значительной степени связан не с материнским, а именно с пуповинным склеростинном. В том же исследовании были измерены уровни FGF23 и α -Klotho, облигатного ко-рецептора FGF23. Уровень фактора роста фибробластов 23 был одинаковым в сыворотке крови матери и плода, тогда как уровень α -Klotho был выше в пуповинной крови. Тем не менее ни тот ни другой показатель не был связан с уровнем минерализации костной ткани плода [48]. Положительная корреляция между уровнем склеростина в пуповинной крови и уровнем минерализации костной ткани плода поднимает ряд вопросов, которые на настоящий момент остаются без ответа. Склеростин препятствует реализации анаболических эффектов сигнального пути Wnt, что должно привести к менее эффективному формированию костной ткани. Возможным объяснением является тот факт, что наблюдается реактивное повышение уровня склеростина в ответ на высокую анаболическую активность в костной ткани, которая отмечается у плода в третьем триместре беременности. Исследования у взрослых, имеющих высокую минеральную плотность костной ткани, подтверждают данную гипотезу [49].

Эстрогены и пролактин

Во время беременности значительно меняется уровень эстрогенов и пролактина, также оказывающих существенное воздействие на костный метаболизм. Их потенциал в регулировании метаболизма материнской костной ткани по-прежнему не ясен. Хорошо известно, что эстрогены подавляют костную резорбцию [50]. Нет данных, свидетельствующих о воз-

можной альтернативной роли эстрогенов во время беременности. Ситуация с пролактином не так однозначна. Результаты экспериментальных исследований показали, что в человеческих остеобластах существуют рецепторы пролактина, активация которых приводит к снижению пролиферации и минерализации остеобластов [51]. Кроме того, в исследованиях на крысах было продемонстрировано, что пролактин непосредственно стимулирует остеобласты для увеличения соотношения RANKL/ОПГ [52]. Сдерживающий эффект остеопротегерина на про-резорбтивный потенциал RANKL оборачивается повышенной потерей костной массы.

Состояние костной системы во время беременности

Влияние беременности на скелет изучалось при помощи гистологических исследований, инструментальных методов и биохимических маркеров костной ткани. Необходимо подчеркнуть, что все изменения костной ткани во время беременности не увеличивают риск развития остеопороза в дальнейшем, даже несмотря на то, что период лактации усугубляет потерю плотности костной ткани. Быстрая потеря минеральной плотности костной ткани (МПК) в период лактации, которая может достигать 5–10 % за 2–6 месяцев, восстанавливается в течение 6–12 месяцев после завершения кормления за счет еще неясных механизмов [53]. Это быстрое восстановление костной ткани отражается в эпидемиологических исследованиях, в которых не было выявлено связи между числом беременностей или продолжительностью лактации и развитием остеопороза [54, 55] или низкотравматичных переломов [56].

Гистологические исследования

Для получения гистологического материала, обеспечивающего непосредственными данными о состоянии костной ткани, необходимо проведение биопсии кости у беременных. Учитывая инвазив-

ность процедуры, информация весьма ограничена среди исследований на людях, и последние работы датируются 1988 г. В нем сообщаются парадоксальные результаты снижения резорбции костной ткани и активации образования и минерализации кости во второй половине беременности [57]. Тем не менее в работах на грызунах было показано увеличение резорбции костной ткани в конце беременности [58]. В исследовании, проведенном на яванских макаках, имеющих большое биологическое сходство с человеком, также не было получено усиления костного метаболизма в третьем триместре беременности [59].

Инструментальные методы исследования

Только в нескольких работах проводились попытки непосредственно оценить влияние беременности на минеральную плотность костной ткани. В некоторых из них продемонстрировано снижение МПК поясничного отдела позвоночника на 3–5 % при сравнении значений МПК до беременности с показателями в самом раннем послеродовом периоде [60–62]. Тем не менее необходимо учитывать возможные методологические ошибки, связанные с проведением измерений МПК в разные промежутки времени после родов. Выраженное снижение МПК в период лактации или восстановление МПК после прекращения кормления может существенно повлиять на достоверность результатов. Тем не менее работы, в которых измерения МПК были выполнены на 8-й неделе после родов [22, 63, 64] или в неуточненном раннем послеродовом периоде [65], продемонстрировали схожие результаты. Однако среди обследованных пациентов наблюдалась неоднородность, особенно в областях с высоким содержанием кортикальной кости, таких как бедренная или радиальная кости. Эта неоднородность встречалась независимо от интервала после родов, в котором проводилось исследование. В связи с этим сообщалось о снижении МПК в зонах с преобладанием кортикальной кос-

ти [22, 61, 63, 64], тогда как в других работах не было выявлено существенных изменений [5, 62, 66]. На различия в результатах, возможно, повлияло небольшое число обследованных, применение устаревших методов денситометрии, а также отсутствие контрольных групп в некоторых работах.

Результаты недавних контролируемых исследований подтверждают гипотезу о снижении МПК в ходе беременности. В работе Olausson H, et al. (2008) было показано уменьшение минеральной плотности костной ткани и уровня минерализации кости на 1–4 % во всем теле, позвоночнике и бедре при выполнении измерений до наступления беременности и вскоре после родов [67]. В проспективном контролируемом исследовании, проведенном Moller UK et al. (2012), было подтверждено снижение МПК в дистальном отделе предплечья [68]. В обоих исследованиях контрольную группу составили соответствующие по возрасту небеременные и не кормящие женщины.

Результаты наблюдательных клинических исследований подтверждают, что беременность является состоянием, при котором повышается костная резорбция, а в третьем триместре, как правило, сопровождается усиленным костеобразованием. Минеральная плотность костной ткани снижается, особенно в областях с большим содержанием губчатой кости, таких как поясничный отдел позвоночника или вертел бедренной кости. Также часто наблюдается снижение минеральной плотности кортикальной кости. Данные, полученные с помощью методов ультразвуковой диагностики, также демонстрируют снижение плотности костной ткани [69, 70], особенно во время третьего триместра [71, 72].

Биохимические маркеры костеобразования и резорбции

Изменения костных биохимических маркеров наблюдаются в первом и втором триместрах беременности, характеризующихся повышенной костной резорбцией [18, 22, 62, 65, 73, 74]. Ситуация может

несколько измениться в конце беременности, со стабилизацией показателей костного обмена к моменту родов [22]. Кроме того, в соответствии с данными гистологических исследований, маркеры костеобразования остаются стабильными или сниженными вплоть до третьего триместра, когда наблюдается их существенное повышение [18, 22, 64]. Эти изменения соответствуют усилению костеобразования, наблюдающегося в биопсийных препаратах костной ткани, и высоким значениям плацентарного гормона роста и ИФР-1 на протяжении третьего триместра беременности. Тем не менее надежность использования костных биохимических маркеров ограничивается некоторыми физиологическими изменениями в организме матери, в том числе гемодилюцией, которая искажает результаты исследований в сыворотке крови, и увеличением скорости клубочковой фильтрации, влияющей на точность показателей, измеренных в моче.

Остеопороз во время беременности

Транзиторное ухудшение состояния костной системы матери во время беременности приводит к увеличению хрупкости костей. В некоторых случаях, при наличии остеопении или других факторов риска, может развиваться остеопороз. Распространенность неизвестна, так как основной диагностический метод подразумевает использование рентгеновского излучения, которого, как правило, стараются избежать у беременных женщин. Таким образом, диагноз ставится с опозданием, часто при возникновении переломов. В литературе описаны случаи переломов позвоночника и бедренной кости, тем не менее на практике они возникают крайне редко [1, 2].

Клиническая картина остеопороза во время беременности

Основным клиническим симптомом является выраженная и постоянная боль в спине, которая, как правило, возникает в конце беременности или в раннем послеродо-

вом периоде. Высокая распространенность болей в спине у женщин на поздних сроках беременности объясняет недостаточное внимание, которое уделяется данной жалобе, и, как следствие, низкую частоту выявления остеопороза во время беременности. При подозрении на наличие остеопороза для подтверждения диагноза необходимо проведение визуализирующих методов исследования. Также могут поражаться кортикальные кости, в этом случае типично изменение бедренных костей и в редких случаях может сопровождаться переломами бедра [75]. Их низкая распространенность была подтверждена во французском проспективном исследовании, которое выявило три перелома бедренных костей среди 4900 беременностей [76]. В **таблице** приведены клинические симптомы и факторы риска развития остеопороза и низкотравматичных переломов во время беременности.

В связи с тем что изменения кости во время беременности носят преходящий характер, в большинстве случаев плотность костной ткани, как правило, восстанавливается после родов [77], что позволяет объяснить низкую частоту рецидивов остеопороза при последующих беременностях [2, 78, 79]. Выявление женщин, имеющих риск развития остеопороза во время беременности, затруднено в силу небольшого количества опубликованных случаев, что ограничивает возможности выделения факторов риска. Использование признанных факторов риска низкотравматичных переломов, например, низкой массы тела или других, включенных в клинические шкалы оценки риска переломов [80], может служить выходом из положения, но данный подход не прошел испытания на практике. После того как были опубликованы работы, описывающие семейные случаи остеопении, предложено наличие генетической предрасположенности к развитию остеопороза во время беременности [78, 81, 82].

Диагностика

Значимость ранней диагностики в основном ограничивается низкой

распространенностью заболевания, что затрудняет выделение факторов риска среди беременных женщин. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии диагностируется остеопения или остеопороз, который может сопровождаться деформациями или деструкцией позвоночника. В большинстве случаев рентгенограмма подтверждает наличие перелома [83, 84]. Оба метода визуализации можно использовать во время беременности, так как небольшая доза облучения не оказывает тератогенного действия, особенно на поздних сроках гестации [85]. Тем не менее в связи с низкой распространенностью остеопороза во время беременности нецелесообразно использование денситометрии для скрининга состояния плотности костной ткани, за исключением пациенток с наличием очевидных факторов риска, которые не были конкретизированы. При появлении интенсивной боли в спине или тазобедренном суставе можно заподозрить состоявшийся перелом.

Использование компьютерной томографии ограничено в связи с большой дозой облучения, тем не менее магнитно-резонансная томография (МРТ) может безопасно применяться во время беременности. Принципиально важную роль МРТ играет при диагностике переломов позвонков, которые могут быть не диагностированы при проведении обычной рентгенографии [86]. Кроме того, МРТ может быть эффективной в диагностике пограничных состояний отека костного мозга, располагающегося в эпифизе, затрагивающего субхондральную кость и часто сопровождающегося выпотом в суставную полость [87].

Лечение

Недостаточное понимание патофизиологии остеопороза во время беременности в сочетании с отсутствием рандомизированных контролируемых клинических исследований существенно ограничивает доступность четких протоколов лечения остеопороза и низкотравматичных переломов во время беременности. Как правило, проводится симптоматическое лечение,

включая ограничение нагрузки, обезболивание и покой. Несмотря на частое восстановление костной ткани в долгосрочной перспективе, сохраняется интерес к медикаментозному лечению, которое может обеспечить дополнительные положительные моменты в отношении костного метаболизма.

Бисфосфонаты рассматриваются как привлекательный вариант лечения остеопороза во время беременности в связи с их доказанной эффективностью в терапии остеопороза и других костных заболеваний. Трудности обусловлены двумя факторами:

- 1) задержка бисфосфонатов в течение длительного времени в костной ткани вызывает беспокойство по поводу того, что введение этих препаратов во время беременности может подвергать риску плод;
- 2) в исследованиях на животных показано, что бисфосфонаты проходят через плаценту в костную систему плода [88].

В краткосрочных исследованиях у людей не было выявлено увеличение частоты развития аномалий плода. В двух работах проводился поиск любой информации, касающейся потенциальных тератогенных эффектов бисфосфонатов среди детей, матери которых принимали бисфосфонаты незадолго до наступления беременности или в течение первых недель беременности. В одном исследовании опубликованы 24 случая беременности, во время которой пациентки принимали алендронат [89], в другом исследовании описана 21 беременность, во время которой пациентки принимали различные препараты из группы бисфосфонатов [90]. Никаких серьезных аномалий не было выявлено у новорожденных, в том числе после сравнения с контрольной группой. Эти данные были подтверждены в систематическом поиске, позволившем выявить 51 случай приема различных препаратов из группы бисфосфонатов до или во время беременности. Ни у одного из новорожденных не было выявлено наличия скелетных аномалий или других врожденных пороков развития [91]. У новорожден-

ного, мать которого принимала алендронат ежедневно на протяжении всей беременности, так как не знала о том, что является беременной до начала родов, также не было выявлено видимых пороков развития [92]. Терапия бисфосфонатами дополняет физиологический прирост МПК, наблюдающийся после завершения кормления. На фоне терапии бисфосфонатами в течение двух лет наблюдалось повышение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника на 23 % по сравнению с 11 % у группы контроля [93]. Тем не менее, несмотря на отсутствие данных о тератогенном действии препаратов, бисфосфонаты не должны назначаться во время беременности [90].

Кальцитонин не проходит через плаценту и мог бы стать потенциальным препаратом лечения остеопороза во время беременности. Тем не менее кальцитонин применялся во время беременности крайне редко, информация об отдаленных результатах терапии отсутствует [94].

У нескольких пациенток, получавших терипаратид по поводу остеопороза и переломов позвонков, диагностированных после родов или в период лактации, наблюдалось значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре [95–97].

В лечении низкотравматичных переломов особое место занимают ортопедические операции. Имеется удачный опыт проведения вертебропластики по поводу переломов позвонков [98, 99]. Переломы бедра требуют индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Заключение

В последние годы существенно улучшилось понимание костного метаболизма во время беременности, тем не менее многие вопросы остаются без ответа. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что во второй половине беременности может наблюдаться потеря костной массы, не увеличивающая риск развития остеопороза в дальнейшем. Тем не менее у некоторых женщин с имеющейся остеопенией или другими

факторами риска может развиваться остеопороз. Несмотря на то что описаны единичные случаи переломов во время или непосредственно после беременности на фоне остеопороза, они возникают крайне редко. Вполне вероятно, что часть случаев остеопороза и переломов не диагностируются в связи с высокой распространенностью жалоб на боли в спине во время беременности. В случае подтверждения диагноза необходимо применение симптоматического и ортопедического лечения, назначение бисфосфонатов возможно только после родов.

Литература

1. Khovidhunkit W & Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // *Osteoporosis International*, 1996, 6, 345–354. (doi: 10.1007/BF01623007)
2. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ & Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis // *Quarterly Journal of Medicine*, 1995, 88, 865–878.
3. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*, 2004, 328, 1490. (doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490)
4. Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies // *Annual Review of Nutrition*, 2012, 32, 97–123. (doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150742)
5. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF & Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study // *American Journal of Clinical Nutrition*, 1995, 61, 514–523.
6. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE & King JC. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses // *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, 67, 693–701.
7. Turner M, Barre PE, Benjamin A, Goltzman D & Gascon-Barre M. Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? // *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1988, 14, 246–252.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine*, 2007, 357, 266–281. (doi: 10.1056/NEJMra070553)
9. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, Harizopoulou V, Tarlatzis BC, Persinaki A, Papadopoulou F et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality // *European Journal of Clinical Nutrition*, 2014, 68, 864–869. (doi: 10.1038/ejcn.2014.80)
10. Leyssens C, Verlinden L & Verstuyf A. The future of vitamin D analogs // *Frontiers in Physiology*, 2014, 5, 122. (doi: 10.3389/fphys.2014.00122)

11. Bikle DD, Gee E, Halloran B & Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease // *Journal of Clinical Investigation*, 1984, 74, 1966–1971. (doi: 10.1172/JCI11617)
12. Gomme PT & Bertolini J. Therapeutic potential of vitamin D-binding protein // *Trends in Biotechnology*, 2004, 22, 340–345. (doi: 10.1016/j.tibtech.2004.05.001)
13. Dasari S, Pereira L, Reddy AP, Michaels JE, Lu X, Jacob T, Thomas A, Rodland M, Roberts CT Jr, Gravett MG et al. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid // *Journal of Proteome Research*, 2007, 6, 1258–1268. (doi: 10.1021/pr0605419)
14. Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M & Georgiou HM. Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour? // *PLoS ONE*, 2013, 8, e76490. (doi: 10.1371/journal.pone.0076490)
15. Fudge NJ, Woodrow JP & Kovacs CS. Pregnancy rescues low bone mass and normalizes intestinal calcium absorption in Vdr null mice // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006, 21, (Suppl) S52.
16. Lieben L, Stockmans I, Moermans K & Carmeliet G. Maternal hypervitaminosis D reduces fetal bone mass and mineral acquisition and leads to neonatal lethality // *Bone*, 2013, 57, 123–131. (doi: 10.1016/j.bone.2013.07.029)
17. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2011, 40, 795–826. (doi: 10.1016/j.ecl.2011.08.002)
18. Moller UK, Stremy S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen LT & Rejnmark L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study // *Osteoporosis International*, 2013, 24, 1307–1320. (doi: 10.1007/s00198-012-2062-2)
19. Kirby BJ, Ma Y, Martin HM, Favaro KL, Karaplis AC & Kovacs CS. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013, 28, 1987–2000. (doi: 10.1002/jbmr.1925)
20. Ardawi MS, Nasrat HA & BA'Aqueel HS. Calcium regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study // *European Journal of Endocrinology*, 1997, 137, 402–409. (doi: 10.1530/eje.0.1370402)
21. Hirota Y, Anai T & Miyakawa I. Parathyroid hormone-related protein levels in maternal and cord blood // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997, 177, 702–706. (doi: 10.1016/S0002-9378(97)70167-4)
22. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG & Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15, 557–563. (doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.557)
23. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97, 2947–2956. (doi: 10.1210/jc.2012-2142)

24. Care AD, Abbas SK, Pickard DW, Barri M, Drinkhill M, Findlay JB, White IR & Caple IW. Stimulation of ovine placental transport of calcium and magnesium by mid-molecule fragments of human parathyroid hormone-related protein // *Experimental Physiology*, 1990, 75, 605–608.
25. Sato K. Hypercalcemia during pregnancy, puerperium, and lactation: review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (humoral hypercalcemia of pregnancy) // *Endocrine Journal*, 2008, 55, 959–966. (doi: 10.1507/endocrj.K08E-092)
26. Riccardi D, Brennan SC & Chang W. The extracellular calcium-sensing receptor, CaSR, in fetal development. *Best Practice & Research // Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 27, 443–453. (doi: 10.1016/j.beem.2013.02.010)
27. Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, Guo J, Karaplis AC & Kronenberg HM. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor // *PNAS*, 1996, 93, 15233–15238. (doi: 10.1073/pnas.93.26.15233)
28. Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AC & Kovacs CS. Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25, 594–605. (doi: 10.1359/jbmr.090825)
29. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE & Juul A. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89, 384–391. (doi: 10.1210/jc.2003-030282)
30. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenodo JL, Muller F & Evain-Brion D. Human placental growth hormone – a review // *Placenta*, 2002, 23 (Suppl A) S87–S94. (doi: 10.1053/plac.2002.0811)
31. Baumann GP. Growth hormone isoforms // *Growth Hormone & IGF Research*, 2009, 19, 333–340. (doi: 10.1016/j.ghir.2009.04.011)
32. Mirlisse V, Francken F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G & Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation // *Pediatric Research*, 1993, 34, 439–442. (doi: 10.1203/00006450-199310000-00011)
33. Caufriez A, Francken F, Hennen G & Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies // *American Journal of Physiology*, 1993, 265, E572–E577.
34. Boyce BF & Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2008, 473, 139–146. (doi: 10.1016/j.abb.2008.03.018)
35. Sigl V & Penninger JM. RANKL/RANK – from bone physiology to breast cancer // *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2014, 25, 205–214. (doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.01.002)
36. Rachner TD, Khosla S & Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future // *Lancet*, 2011, 377, 1276–1287. (doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5)
37. Boyle WJ, Simonet WS & Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation // *Nature*, 2003, 423, 337–342. (doi: 10.1038/nature01658)
38. Naylor KE, Rogers A, Fraser RB, Hall V, Eastell R & Blumsohn A. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88, 5361–5365. (doi: 10.1210/jc.2003-030486)
39. Hong JS, Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kim YM, Edwin S, Yoon BH, Nien JK, Hassan S et al. Maternal plasma osteoprotegerin concentration in normal pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 193, 1011–1015. (doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.051)
40. Lonergan M, Aponso D, Marvin KW, Helliwell RJ, Sato TA, Mitchell MD, Chaiwaropongsa T, Romero R & Keelan JA. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88, 3835–3844. (doi: 10.1210/jc.2002-021905)
41. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Gourgiotis D & Malamitsi-Puchner A. Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction // *Neonatology*, 2009, 96, 132–136. (doi: 10.1159/000211666)
42. Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G, Bozenna LG & Jan O. The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia // *Hypertension in Pregnancy*, 2012, 31, 166–176. (doi: 10.3109/10641955.2010.484084)
43. Findlay DM & Atkins GJ. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone // *Osteoporosis International*, 2011, 22, 2597–2602. (doi: 10.1007/s00198-011-1740-9)
44. Dallas SL, Prideaux M & Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell... and more // *Endocrine Reviews*, 2013, 34, 658–690. (doi: 10.1210/er.2012-1026)
45. Qing H, Ardeshirpour L, Pajevic PD, Dusevich V, Jahn K, Kato S, Wysolmerski J & Bonewald LF. Demonstration of osteocytic perilacunar/canalicular remodeling in mice during lactation // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27, 1018–1029. (doi: 10.1002/jbmr.1567)
46. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density // *New England Journal of Medicine*, 2014, 370, 412–420. (doi: 10.1056/NEJMoa1305224)
47. Berndt T & Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis // *Annual Review of Physiology*, 2007, 69, 341–359. (doi: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729)
48. Godang K, Frosli KF, Henriksen T, Isaksen GA, Voldner N, Lekva T, Ueland T & Bollerslev J. Umbilical cord levels of sclerostin, placental weight, and birth weight are predictors of total bone mineral content in neonates // *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168, 371–378. (doi: 10.1530/EJE-12-0531)
49. Frost M, Andersen T, Gossiel F, Hansen S, Bollerslev J, van Hul W, Eastell R, Kassem M & Brixen K. Levels of serotonin, sclerostin, bone turnover markers as well as bone density and microarchitecture in patients with high-bone-mass phenotype due to a mutation in Lrp5 // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26, 1721–1728. (doi: 10.1002/jbmr.376)
50. Khosla S, Oursler MJ & Monroe DG. Estrogen and the skeleton // *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2012, 23, 576–581. (doi: 10.1016/j.tem.2012.03.008)
51. Seriwatanachai D, Krishnamra N & van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization // *Journal of Cellular Biochemistry*, 2009, 107, 677–685. (doi: 10.1002/jcb.22161)
52. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpantakit J, Suthiphongchai T & Krishnamra N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio // *Bone*, 2008, 42, 535–546. (doi: 10.1016/j.bone.2007.11.008)
53. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R & Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation // *Obstetrics and Gynecology*, 1999, 94, 52–56. (doi: 10.1016/S0029-7844(99)00236-7)
54. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R & Alhava E. The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women // *Maturitas*, 1995, 21, 137–145. (doi: 10.1016/0378-5122(94)00878-B)
55. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T & Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries // *Evidence Report/Technology Assessment*, 2007, 153, 1–186.
56. Kauppi M, Heliovaara M, Impivaara O, Knekt P & Jula A. Parity and risk of hip fracture in postmenopausal women // *Osteoporosis International*, 2011, 22, 1765–1771. (doi: 10.1007/s00198-010-1392-1)
57. Purdie DW, Aaron JE & Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1988, 95, 849–854. (doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06568.x)
58. Tojo Y, Kurabayashi T, Honda A, Yamamoto Y, Yahata T, Takakuwa K & Tanaka K. Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 178, 180–185. (doi: 10.1016/S0002-9378(98)70649-0)
59. Lees CJ & Jerome CP. Effects of pregnancy and lactation on bone in cynomolgus macaques: histomorphometric analysis of iliac biopsies // *Bone*, 1998, 22, 545–549. (doi: 10.1016/S8756-3282(98)00032-5)
60. Holmberg-Marttila D, Sievanen H & Tuimala R. Changes in bone mineral density during pregnancy

- and postpartum: prospective data on five women // *Osteoporosis International*, 1999, 10, 41–46. (doi: 10.1007/s001980050192)
61. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP & Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density // *Osteoporosis International*, 2001, 12, 732–737. (doi: 10.1007/s001980170048)
 62. Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH III, Schleichbusch H & Soules MR. Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy // *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2003, 268, 309–316. (doi: 10.1007/s00404-002-0410-8)
 63. Drinkwater BL & Chesnut CH III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study // *Bone and Mineral*, 1991, 14, 153–160. (doi: 10.1016/0169-6009(91)90092-E)
 64. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, Baker P & Hosking D. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation // *Bone*, 2004, 34, 570–578. (doi: 10.1016/j.bone.2003.11.005)
 65. Naylor KE, Iqbal P, Flledelius C, Fraser RB & Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15, 129–137. (doi: 10.1359/jbmr.2000.15.1.129)
 66. Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S & Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*, 1991, 77, 841–845.
 67. Olausson H, Laskey MA, Goldberg GR & Prentice A. Changes in bone mineral status and bone size during pregnancy and the influences of body weight and calcium intake // *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88, 1032–1039.
 68. Moller UK, Streym S, Mosekilde L & Rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study // *Osteoporosis International*, 2012, 23, 1213–1223. (doi: 10.1007/s00198-011-1654-6)
 69. Sowers MF, Scholl T, Harris L & Jannausch M. Bone loss in adolescent and adult pregnant women // *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 96, 189–193. (doi: 10.1016/S0029-7844(00)00903-0)
 70. Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwiener D & Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry // *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012, 285, 907–912. (doi: 10.1007/s00404-011-2076-6)
 71. Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Teti GC & Facchini V. Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995, 173, 890–893. (doi: 10.1016/0002-9378(95)90361-5)
 72. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H & Sato K. Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81, 752–756.
 73. Paoletti AM, Orru M, Floris L, Guerriero S, Ajossa S, Romagnino S & Melis GB. Pattern of bone markers during pregnancy and their changes after delivery // *Hormone Research*, 2003, 59, 21–29. (doi: 10.1159/000067935)
 74. More C, Bhattoa HP, Bettembuk P & Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2003, 106, 209–213. (doi: 10.1016/S0301-2115(02)00237-3)
 75. Maliha G, Morgan J & Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy // *Injury*, 2012, 43, 1237–1241. (doi: 10.1016/j.injury.2012.03.009)
 76. Steib-Furno S, Luc M, Pham T, Armingeat T, Porcu G, Gamarre M, Chagnaud C & Lafforgue P. Pregnancy-related hip diseases: incidence and diagnoses // *Joint, Bone, Spine*, 2007, 74, 373–378. (doi: 10.1016/j.jbspin.2006.12.001)
 77. Phillips AJ, Ostlere SJ & Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? // *Osteoporosis International*, 2000, 11, 449–454. (doi: 10.1007/s001980070113)
 78. Dunne F, Walters B, Marshall T & Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis // *Clinical Endocrinology*, 1993, 39, 487–490. (doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02398.x)
 79. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG & Wordsworth BP. Osteoporosis of pregnancy // *Lancet*, 1985, 1, 1178–1180. (doi: 10.1016/S0140-6736(85)92861-2)
 80. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O & McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice // *Bone*, 2009, 44, 734–743. (doi: 10.1016/j.bone.2009.01.373)
 81. Carbone LD, Palmieri GM, Graves SC & Smull K. Osteoporosis of pregnancy: long-term follow-up of patients and their offspring // *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 86, 664–666. (doi: 10.1016/0029-7844(95)00226-H)
 82. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, Kiewit RM, Klaver CC, Simon ME & Zillikens MC. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99, 1107–1111. (doi: 10.1210/jc.2013-3238)
 83. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J & Fassbender WJ. Pregnancy associated osteoporosis an underestimated and underdiagnosed severe disease, A review of two cases in short- and long-term follow-up // *Advances in Medical Sciences*, 2007, 52, 94–97.
 84. Ofluoglu O & Ofluoglu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures // *Rheumatology International*, 2008, 29, 197–201. (doi: 10.1007/s00296-008-0641-5)
 85. Groen RS, Bae JY & Lim KJ. Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 206, 456–462. (doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.001)
 86. Bazzocchi A, Garzillo G, Fuzzi F, Diano D, Albisinni U, Salizzoni E, Battista G & Guglielmi G. Localizer sequences of magnetic resonance imaging accurately identify osteoporotic vertebral fractures // *Bone*, 2014, 61, 158–163. (doi:10.1016/j.bone.2014.01.013)
 87. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE, Jamart J & Maldague BE. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings // *Radiology*, 1999, 212, 527–535. (doi: 10.1148/radiology.212.2.r99au03527)
 88. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E & Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats // *Teratology*, 1999, 60, 68–73. (doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2:68::AID-TERA1003.0.CO;2-H)
 89. Ornoy A, Wajnberg R & Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment // *Reproductive Toxicology*, 2006, 22, 578–579. (doi: 10.1016/j.reprotox.2006.05.009)
 90. Levy S, Fayed I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, Moretti M, Koren G & Ito S. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates // *Bone*, 2009, 44, 428–430. (doi: 10.1016/j.bone.2008.11.001)
 91. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C & Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2008, 30, 1146–1148.
 92. Rutgers-Verhage AR, deVries TW & Torringa MJ. No effects of bisphosphonates on the human fetus. Birth Defects Research. Part A // *Clinical and Molecular Teratology*, 2003, 67, 203–204. (doi: 10.1002/bdra.10016)
 93. Osullivan SM, Grey AB, Singh R & Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis // *Osteoporosis International*, 2006, 17, 1008–1012. (doi: 10.1007/s00198-006-0112-3)
 94. Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H & Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014, 40, 288–292. (doi: 10.1111/jog.12157)
 95. Hellmeyer L, Boekhoff J & Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis // *Gynecological Endocrinology*, 2010, 26, 725–728. (doi: 10.3109/09513591003649831)
 96. Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP & Papaioannou NA. Case report: Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy- and lactation-associated osteoporosis // *Hormones*, 2012, 11, 495–500. (doi: 10.14310/horm.2002.1383)
 97. Choe EY, Song JE, Park KH, Seok H, Lee EJ, Lim SK & Rhee Y. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2012, 30, 596–601. (doi: 10.1007/s00774-011-0334-0)
 98. Kim HW, Song JW, Kwon A & Kim IH. Percutaneous vertebroplasty for pregnancy-associated osteoporotic vertebral compression fractures // *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2010, 47, 399–402. (doi: 10.3340/jkns.2010.47.5.399)
 99. Bonacker J, Janousek M & Krober M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2014, 134, 173–179. (doi: 10.1007/s00402-013-1912-5)